

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon.
Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche
Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 100 unités d'insuline glulisine (équivalent à 3,49 mg).

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon
Chaque flacon contient 10 ml de solution injectable, équivalent à 1000 unités.

Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche
Chaque cartouche contient 3 ml de solution injectable, équivalent

Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli
Chaque stylo contient 3 ml de solution injectable, équivalent à 300 unités.

L'insuline glulisine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon
Solution injectable en flacon.

Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche
Solution injectable en cartouche.

Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli
Solution injectable en stylo pré-rempli.

Solution aqueuse, claire, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'activité du produit est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Apidra et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (voir rubrique 5.1).

Apidra doit être utilisé dans des schémas qui l'associent soit à une insuline humaine d'action intermédiaire ou d'action prolongée soit à un analogue de l'insuline basale et peut être utilisé avec des hypoglycémifiants oraux.

La dose d'Apidra doit être ajustée individuellement.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine sont généralement inchangées chez les patients insuffisants rénaux. Les besoins en insuline peuvent cependant être réduits en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine n'ont pas été évaluées chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Sujet âgé

Les données pharmacocinétiques disponibles concernant les sujets âgés atteints de diabète sont limitées. Une altération de la fonction rénale peut provoquer une diminution des besoins en insuline.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'Apidra chez l'enfant de moins de 6 ans.

Mode d'administration

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon Voie intraveineuse

Apidra peut être administré par voie intraveineuse. Cela doit être réalisé par des professionnels de santé.

Apidra ne doit pas être mélangé avec une solution de glucose ou de Ringer ou avec une autre insuline.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline

Apidra peut être administré par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (CSII) à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline avec des cathéters et des réservoirs adaptés. Les patients traités par CSII doivent être clairement informés sur l'utilisation de la pompe.

Le matériel de perfusion et le réservoir doivent être changés toutes les 48 heures en respectant les règles d'asepsie. Ces instructions peuvent différer des instructions générales du manuel de la pompe. Il est important que les patients suivent les instructions spécifiques à Apidra lors de l'utilisation d'Apidra. Le non-respect de ces instructions peut conduire à de graves effets indésirables.

En cas d'utilisation avec une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, Apidra ne doit pas être mélangé à des diluants ou à aucune autre insuline.

Lorsqu'Apidra est administré par CSII, les patients doivent disposer d'un autre système de délivrance d'insuline en cas de défaillance de la pompe (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon

Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche

Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli

Voie sous-cutanée

Apidra doit être administré en injection sous-cutanée un peu avant (0-15 minutes) ou juste après les repas ou en perfusion sous-cutanée continue par pompe.

Apidra doit être administré en injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse ou la région deltoïde ou par perfusion continue dans la paroi abdominale. Dans une même zone d'injection (abdomen, cuisse ou deltoïde), il convient de varier, d'une injection à l'autre, les sites d'injection et les sites de perfusion. Le taux d'absorption et, par conséquent, le début et la durée d'action peuvent être modifiés par le site d'injection, par l'exercice physique et par d'autres facteurs. L'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale entraîne une absorption légèrement plus rapide qu'à partir des autres sites d'injection (voir rubrique 5.2).

Il faut s'assurer de ne pas pénétrer dans un vaisseau sanguin. Après l'injection, il ne faut pas masser le site d'injection. Les patients doivent être éduqués sur les bonnes techniques d'injection.

Mélange avec des insulines

En cas d'administration par injection sous-cutanée, Apidra ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf avec l'insuline humaine NPH.

Pour d'autres précisions sur la manipulation, voir rubrique 6.6.

Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

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

Hypoglycémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tout changement de type d'insuline ou de marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, Neutral Protamine Hagedorn [NPH], lente, à durée d'action prolongée, etc.), d'origine (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation des doses. Il peut être nécessaire d'adapter un traitement antidiabétique oral associé.

Hyperglycémie

L'utilisation de doses inadaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez le diabétique insulino-dépendant, peut entraîner une hyperglycémie ou une acidocétose diabétique, situations qui sont potentiellement létales.

Hypoglycémie

Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc varier lorsque le schéma thérapeutique est modifié.

Les circonstances qui peuvent modifier ou atténuer les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont l'ancienneté du diabète, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique, des médicaments tels que les bêta-bloquants ou le passage d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine.

Un ajustement de dose peut aussi être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire. L'exercice physique réalisé immédiatement après un repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

La survenue d'une éventuelle hypoglycémie peut être plus précoce après une injection d'analogues d'action rapide qu'après une injection d'insuline humaine soluble.

Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner une perte de conscience, un coma ou la mort.

Les besoins en insuline peuvent être modifiés au cours d'une maladie ou par des troubles émotionnels.

Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche

Stylos utilisables avec les cartouches Apidra

Les cartouches Apidra doivent être utilisées uniquement avec les stylos suivants :

- JuniorSTAR qui délivre Apidra par paliers de 0,5 unité
- OptiPen, KlikSTAR, Tactipen, Autopen 24 et AllStar and AllStarPRO qui délivrent Apidra par paliers de 1 unité.

Ces cartouches ne doivent être utilisées avec aucun autre stylo réutilisable puisque la précision de la dose a été établie uniquement avec les stylos précités.

Tous ces stylos peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

Erreurs médicamenteuses

Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres insulines, en particulier des insulines d'action prolongée, ont été accidentellement administrées à la place de l'insuline glulisine. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines.

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline

Le dysfonctionnement de la pompe à insuline ou du matériel de perfusion ou des erreurs de manipulation peuvent rapidement entraîner une hyperglycémie, une cétose ou une acidocétose diabétique. L'identification rapide et la correction des causes d'hyperglycémie, de cétose ou d'acidocétose diabétique est nécessaire.

Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés lorsqu'Apidra a été administré en perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide de pompes. La plupart des cas étaient liés à des erreurs de manipulation ou à une défaillance de la pompe.

Dans ces circonstances, des injections sous-cutanées temporaires d'Apidra peuvent être nécessaires. Les patients utilisant un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide d'une pompe doivent être formés à l'administration par injection de l'insuline et avoir un autre système de délivrance d'insuline en cas de défaillance de la pompe (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Excipients

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

Apidra contient du métacrésol qui peut entraîner des réactions allergiques.

Association d'Apidra avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Apidra avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli

Manipulation du stylo

Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar (voir rubrique 6.6).

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

Aucune étude concernant les interactions d'origine pharmacocinétique n'a été réalisée. Compte tenu des données empiriques disponibles sur des produits similaires, la survenue d'interactions d'origine pharmacocinétique cliniquement pertinentes est peu probable.

Plusieurs substances influencent le métabolisme glucidique et peuvent nécessiter une adaptation de la posologie de l'insuline glulisine et une surveillance particulièrement rigoureuse.

Les substances susceptibles de potentialiser l'activité hypoglycémiant et d'augmenter la sensibilité à l'hypoglycémie comprennent les médicaments antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylates et les sulfamides antibactériens.

Les substances qui peuvent réduire l'activité hypoglycémiant comprennent les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les dérivés de la phénothiazine, la somatotropine, les médicaments sympathomimétiques (par exemple, épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline), les hormones thyroïdiennes, les œstrogènes, les progestatifs (dans les contraceptifs oraux, par exemple), les inhibiteurs de protéase et les antipsychotiques atypiques (olanzapine et clozapine, par exemple).

Les bêta-bloquants, la clonidine, les sels de lithium ou l'alcool peuvent potentialiser ou réduire l'activité hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

De plus, sous l'influence de produits sympatholytiques tels que les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénergique compensatrice peuvent être atténués voire absents.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'insuline glulisine chez la femme enceinte.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont révélé aucune différence entre l'insuline glulisine et l'insuline humaine en ce qui concerne la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

La prudence s'impose lors de la prescription chez la femme enceinte. Une surveillance rigoureuse du contrôle glycémique est essentielle.

En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon contrôle métabolique durant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer durant le premier trimestre et augmentent généralement durant le second et le troisième trimestre.

Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement.

Allaitement

On ne sait pas si l'insuline glulisine est excrétée dans le lait maternel, mais de façon générale l'insuline ne passe pas dans le lait maternel et n'est pas absorbée après administration orale.

Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

Fécondité

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

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

La capacité de concentration et de réaction des patients peut être altérée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, en cas de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans les situations où ces facultés sont primordiales (la conduite automobile ou l'utilisation de machines, par exemple).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont diminués ou absents ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Dans de telles circonstances, la capacité à conduire doit être évaluée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'hypoglycémie, l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont listés ci-dessous, par classes de systèmes d'organes, dans un ordre décroissant en termes d'incidence (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 doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie				Hyperglycémie (pouvant conduire à une acidocétose diabétique ⁽¹⁾)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions au site d'injection Réactions d'hypersensibilité locale		Lipodystrophie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Réactions d'hypersensibilité systémique		
(1) <i>Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon</i> La plupart des cas étaient liés à des erreurs de manipulation ou à une défaillance de la pompe lorsqu'Apidra a été utilisé par CSII.					

Description des effets indésirables susmentionnés

- Troubles du métabolisme et de la nutrition

Les symptômes de l'hypoglycémie apparaissent en général subitement. Ils incluent sueurs froides, pâleur, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, épuisement ou faiblesse inhabituels, confusion, difficulté de concentration, somnolence, faim intense, troubles de la vision, céphalée, nausées et palpitations.

L'hypoglycémie peut s'aggraver et entraîner une perte de la conscience et/ou des convulsions et peut conduire à une altération réversible ou non de la fonction cérébrale voire au décès.

Apidra 100 unités /ml solution injectable en flacon

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés avec Apidra lors de son utilisation par CSII (voir rubrique 4.4) ayant conduit à une acidocétose diabétique ; la plupart des cas étaient liés à des erreurs de manipulation ou à une défaillance de la pompe. Le patient doit toujours suivre les instructions spécifiques à Apidra et toujours avoir à disposition un autre système de délivrance d'insuline en cas de défaillance de la pompe.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des réactions d'hypersensibilité locale (rougeur, gonflement et démangeaison au point d'injection) peuvent survenir pendant le traitement avec l'insuline. Ces réactions sont en général transitoires et elles disparaissent normalement au cours du traitement.

Une lipodystrophie peut apparaître au site d'injection si le changement du site d'injection dans une même zone d'injection n'est pas respecté.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Les réactions d'hypersensibilité systémique peuvent se manifester par de l'urticaire, une oppression thoracique, une dyspnée, un eczéma allergique et un prurit. Les cas d'allergie généralisée grave, dont le choc anaphylactique, peuvent engager le pronostic vital.

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

Symptômes

Une hypoglycémie peut résulter d'un excès d'insuline par rapport à l'alimentation et à la dépense énergétique.

Il n'existe aucune donnée spécifique disponible concernant le surdosage en insuline glulisine.

Cependant, une hypoglycémie peut comporter différents stades.

Prise en charge

Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par ingestion de glucose ou de produits sucrés. Il est donc recommandé au patient diabétique de disposer en permanence de morceaux de sucres, bonbons, biscuits ou jus de fruit sucré.

Les épisodes hypoglycémiques sévères, accompagnés d'une perte de connaissance, peuvent être traités par du glucagon (0,5 mg à 1 mg) administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne spécifiquement formée, ou par du glucose administré par voie intraveineuse par un professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans les 10 à 15 minutes, du glucose doit être administré par voie intraveineuse.

Lors de la reprise de conscience, l'administration de glucides par voie orale est recommandée afin d'éviter une récurrence.

Après une injection de glucagon, le patient doit être suivi en milieu hospitalier afin d'identifier la raison de cette hypoglycémie sévère et de prévenir d'autres épisodes similaires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables, d'action rapide. Code ATC : A10AB06.

Mécanisme d'action

L'insuline glulisine est un analogue recombinant de l'insuline humaine, de puissance équivalente à l'insuline rapide humaine. L'insuline glulisine a un début d'action plus précoce et une durée d'action plus courte que l'insuline rapide humaine.

L'insuline et ses analogues, comme l'insuline glulisine, régulent le métabolisme glucidique. Les insulines diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier par le muscle squelettique et par le tissu adipeux et en inhibant la production hépatique de glucose.

L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et favorise la synthèse des protéines.

Les études chez les volontaires sains et chez les patients diabétiques ont démontré que l'insuline glulisine a un début d'action plus précoce et une durée d'action plus courte que l'insuline rapide humaine lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée. Après injection sous-cutanée d'insuline glulisine, l'activité hypoglycémisante débute dans les 10-20 minutes. Après administration intraveineuse, un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte, de même qu'un pic d'action plus élevé ont été observés en comparaison à une administration sous-cutanée. Les activités hypoglycémisantes de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine sont équipotentes en cas d'administration par voie intraveineuse. Une unité d'insuline glulisine est dotée de la même activité hypoglycémisante qu'une unité d'insuline rapide humaine.

Effet dose

Dans une étude avec 18 sujets masculins diabétiques de type 1 âgés de 21 à 50 ans, l'effet hypoglycémisant de l'insuline glulisine a été proportionnel à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques allant de 0,075 à 0,15 unités/kg. A partir de doses de 0,3 unités/kg, comme avec

l'insuline humaine, l'effet hypoglycémiant observé a été moindre que celui qui aurait été attendu si l'effet avait été proportionnel à la dose.

L'effet de l'insuline glulisine est environ deux fois plus rapide que l'insuline rapide humaine et se termine deux heures plus tôt que l'insuline rapide humaine.

Une étude de phase I chez des patients diabétiques de type 1 a évalué les profils hypoglycémiant de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine administrées par voie sous-cutanée à la dose de 0,15 unités/kg, à différents temps par rapport à un repas standard de 15 minutes. Les données ont montré que l'insuline glulisine administrée 2 minutes avant le repas assure un contrôle glycémique postprandial comparable à l'insuline rapide humaine administrée 30 minutes avant le repas.

Administrée 2 minutes avant le repas, l'insuline glulisine assure un meilleur contrôle postprandial que l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes avant le repas. L'insuline glulisine administrée 15 minutes après le début du repas entraîne un contrôle glycémique comparable à l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes avant le repas (voir figure 1).

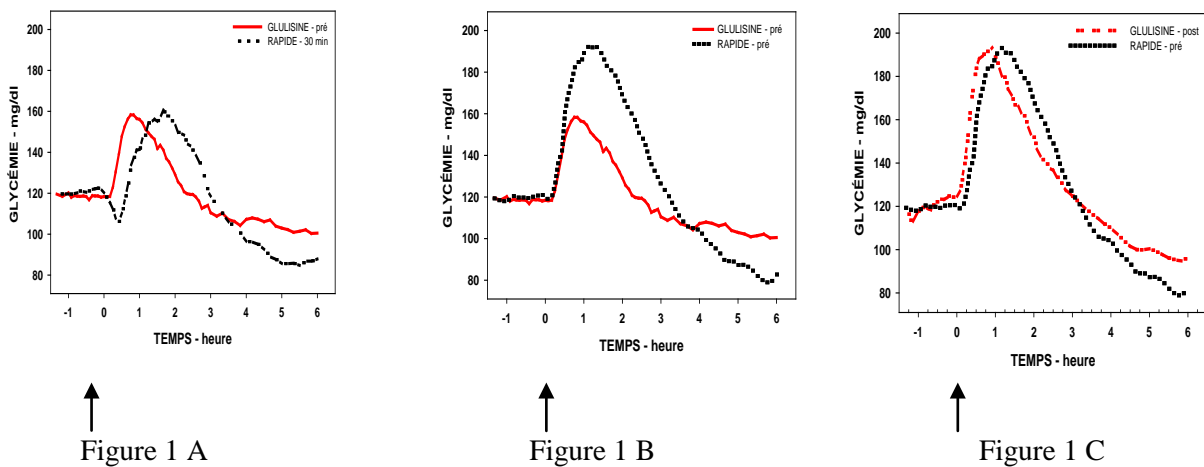


Figure 1 : Effet hypoglycémiant moyen sur 6 heures chez 20 patients diabétiques de type 1. Insuline glulisine administrée 2 minutes (GLULISINE pré) avant le début d'un repas comparée à l'insuline rapide humaine administrée 30 minutes (RAPIDE 30 min) avant le début du repas (figure 1A) et comparée à l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes (RAPIDE pré) avant un repas (figure 1B). Insuline glulisine administrée 15 minutes (GLULISINE post) après le début d'un repas comparée à l'insuline rapide humaine administrée 2 minutes (RAPIDE pré) avant le début du repas (figure 1C). Sur l'axe des abscisses, le zéro (flèche) indique le début d'un repas de 15 minutes.

Obésité

Une étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine, l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine dans une population obèse a démontré que l'insuline glulisine conserve ses propriétés d'action rapide. Dans cette étude, le temps nécessaire pour atteindre 20 % de l'ASC [aire sous la courbe] totale et l'ASC (0-2h) représentant l'activité hypoglycémiant précoce ont été respectivement de 114 minutes et 427 mg/kg pour l'insuline glulisine, 121 minutes et 354 mg/kg pour l'insuline lispro, 150 minutes et 197 mg/kg pour l'insuline rapide humaine (voir figure 2).

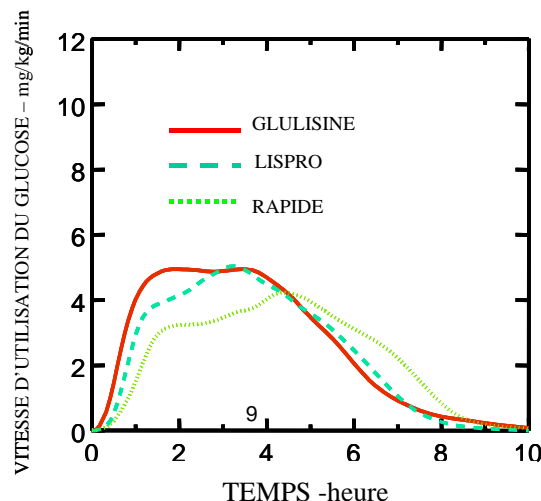


Figure 2 : Vitesse de perfusion du glucose après injection sous-cutanée de 0,3 unités/kg d'insuline glulisine (GLULISINE) ou d'insuline lispro (LISPRO) ou d'insuline rapide humaine (RAPIDE) dans une population obèse.

Une autre étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro dans une population non diabétique (80 sujets) avec un large intervalle d'IMC (18-46 kg/m²) a démontré que la rapidité d'action est généralement maintenue dans ce large intervalle d'Indice de Masse Corporelle (IMC), même si l'effet hypoglycémiant total diminue avec l'augmentation de l'obésité. L'ASC (Aire Sous Courbe) moyenne totale (entre 0-1 heure) de la vitesse de perfusion du glucose était respectivement de 102 ± 75 mg/kg et 158 ± 100 mg/kg avec 0,2 et 0,4 unités/kg d'insuline glulisine, et respectivement de 83,1 ± 72,8 mg/kg et 112,3 ± 70,8 mg/kg avec 0,2 et 0,4 unités/kg d'insuline lispro. Une étude de phase I chez 18 patients obèses diabétiques de type 2 (IMC compris entre 35 et 40 kg/m²) avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro [IC 90 % : 0,81- 0,95 (p=<0,01)] a montré que l'insuline glulisine contrôle efficacement les excursions glycémiques postprandiales diurnes.

Efficacité et sécurité clinique

Diabète de type 1 - Adultes

Dans une étude clinique de phase III sur 26 semaines comparant l'insuline glulisine et l'insuline lispro toutes deux injectées par voie sous-cutanée peu avant un repas (0-15 minutes) chez des patients diabétiques de type 1 utilisant l'insuline glargine comme insuline basale, l'insuline glulisine s'est avérée comparable à l'insuline lispro pour le contrôle glycémique, comme démontré par les variations de l'hémoglobine glyquée (exprimée en équivalent HbA_{1c}) entre le début et la fin de l'étude. Des valeurs comparables d'auto-surveillance glycémique ont été observées. Aucune augmentation de la dose d'insuline basale n'a été nécessaire avec l'insuline glulisine, contrairement à l'insuline lispro. Une étude clinique de phase III sur 12 semaines réalisée chez des patients diabétiques de type 1 recevant de l'insuline glargine comme insuline basale indique que l'administration postprandiale immédiate d'insuline glulisine assure une efficacité comparable à l'insuline glulisine préprandiale immédiate (0-15 minutes) ou à l'insuline rapide (30-45 minutes).

Dans la population per protocole la réduction observée de l'hémoglobine glyquée a été significativement plus importante dans le groupe glulisine préprandiale que dans le groupe insuline rapide.

Diabète de type 1 - Pédiatrie

Une étude clinique de phase III sur 26 semaines a comparé l'insuline glulisine et l'insuline lispro toutes deux injectées par voie sous-cutanée peu avant un repas (0-15 minutes) chez des enfants (4-5 ans : n=9 ; 6-7 ans : n=32 ; 8-11 ans : n=149) et des adolescents (12-17 ans : n=382) diabétiques de type 1 utilisant l'insuline glargine ou la NPH comme insuline basale. L'insuline glulisine s'est avérée comparable à l'insuline lispro en termes de contrôle glycémique, comme démontré par les variations de l'hémoglobine glyquée (exprimée en équivalent HbA_{1c}) entre le début et la fin de l'étude et par les valeurs de glycémies recueillies par auto-surveillance.

Les informations cliniques sont insuffisantes concernant l'utilisation d'Apidra chez l'enfant de moins de 6 ans.

Diabète de type 2 - Adultes

Une étude clinique de phase III sur 26 semaines, prolongée d'une étude de la tolérance sur 26 semaines, a été réalisée pour comparer l'insuline glulisine (0-15 minutes avant un repas) à l'insuline rapide humaine (30-45 minutes avant un repas) injectées par voie sous-cutanée chez des sujets diabétiques de type 2 utilisant aussi une insuline NPH comme insuline basale. L'indice de masse corporelle moyen (IMC) des patients était de 34,55 kg/m². L'insuline glulisine s'est avérée comparable à l'insuline rapide humaine en termes de variations de l'hémoglobine glyquée (exprimée en équivalent HbA_{1c}) entre le début de l'étude et à 6 mois (-0,46 % pour l'insuline glulisine et -0,30 % pour l'insuline rapide humaine, p=0,0029) et entre le début de l'étude et à 12 mois (-0,23 % pour l'insuline glulisine et -0,13 % pour l'insuline rapide humaine, sans différence significative). Dans cette étude, la majorité des patients (79 %) mélangeait leur insuline d'action rapide à l'insuline NPH immédiatement avant l'injection et 58 % des sujets utilisaient des hypoglycémiant oraux à l'inclusion et avaient pour consigne de les poursuivre à la même dose.

Race et sexe

Dans les études cliniques contrôlées chez l'adulte, aucune différence de tolérance et d'efficacité de l'insuline glulisine n'a été mise en évidence dans les analyses de sous-groupes portant sur la race et le sexe.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La substitution de l'acide aspartique en position B3 de l'insuline humaine par la lysine, et de la lysine en position B29 par l'acide glutamique favorise l'absorption plus rapide de l'insuline glulisine. Dans une étude avec 18 sujets masculins diabétiques de type 1, âgés de 21 à 50 ans, l'effet de l'insuline glulisine (exposition précoce, maximale et totale) a été proportionnel à la dose dans l'intervalle de doses allant de 0,075 à 0,4 unités/kg.

Absorption et biodisponibilité

Les profils pharmacocinétiques chez les volontaires sains et des patients diabétiques (type 1 ou 2) ont démontré que l'absorption de l'insuline glulisine était environ deux fois plus rapide avec un pic de concentration approximativement deux fois plus élevé comparativement à l'insuline rapide humaine. Dans une étude chez des patients diabétiques de type 1 après administration sous-cutanée de 0,15 unités/kg, pour l'insuline glulisine le T_{max} était de 55 minutes et la C_{max} de $82 \pm 1,3$ μ unités/ml versus un T_{max} de 82 minutes et une C_{max} de $46 \pm 1,3$ μ unités/ml pour l'insuline rapide humaine. Le temps moyen de résidence de l'insuline glulisine était plus court (98 min) que pour l'insuline rapide humaine (161 min) (voir figure 3).

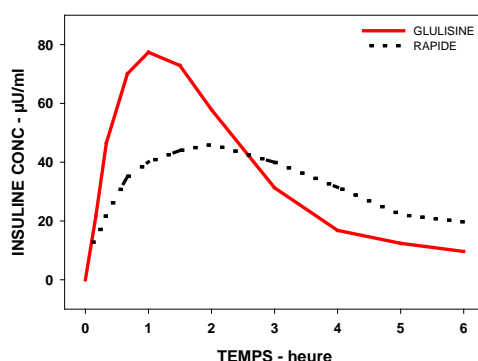


Figure 3 : Profil pharmacocinétique de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine chez des patients diabétiques de type 1 après une dose de 0,15 unités/kg.

Dans une étude chez des patients diabétiques de type 2 après administration sous-cutanée de 0,2 unités/kg d'insuline glulisine, la C_{max} était de 91 μ unités/ml avec un intervalle interquartile allant de 78 à 104 μ unités/ml.

Les profils de concentration en fonction du temps étaient comparables, que l'insuline glulisine ait été injectée par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le deltoïde ou la cuisse, avec une absorption légèrement plus rapide en cas d'administration dans l'abdomen comparativement à la cuisse. L'absorption après injection dans la région deltoïde était intermédiaire (voir rubrique 4.2). La biodisponibilité absolue (70 %) de l'insuline glulisine était similaire entre les sites d'injection et sa variabilité intra-individuelle était faible (CV = 11 %). L'administration en bolus intraveineux d'insuline glulisine entraîne une exposition systémique plus élevée comparée à une injection sous-cutanée, avec une C_{max} approximativement 40 fois supérieure.

Obésité

Une autre étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro dans une population non diabétique (80 sujets) avec un large intervalle d'IMC (18-46 kg/m²) a démontré que la rapidité d'absorption et l'exposition totale sont généralement maintenues dans ce large intervalle d'IMC. Le temps correspondant à 10 % d'exposition totale à l'insuline est atteint plus précocement, de 5-6 min approximativement, avec l'insuline glulisine.

Distribution et élimination

Après administration intraveineuse, la distribution et l'élimination de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine sont comparables avec respectivement des volumes de distribution de 13 l et 22 l et des demi-vies de 13 et 18 minutes.

Après administration sous-cutanée, l'insuline glulisine est éliminée plus rapidement que l'insuline rapide humaine avec une demi-vie apparente de 42 minutes versus 86 minutes. La demi-vie apparente de l'insuline glulisine était comprise entre 37 et 75 minutes (intervalle interquartile) dans une analyse transversale d'études conduites chez des sujets sains ou chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2.

L'insuline glulisine montre une faible liaison aux protéines plasmatiques, similaire à l'insuline humaine.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans une étude clinique réalisée chez des sujets non diabétiques couvrant différents niveaux de fonction rénale (Clcr > 80 ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), les propriétés d'action rapide de l'insuline glulisine ont été généralement conservées. Cependant les besoins en insuline peuvent être réduits en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une fonction hépatique altérée.

Sujet âgé

Les données pharmacocinétiques disponibles concernant les patients âgés diabétiques sont très limitées.

Enfants et adolescents

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline glulisine ont été étudiées chez les enfants (7-11 ans) et les adolescents (12-16 ans) diabétiques de type 1. L'insuline glulisine était rapidement absorbée dans les deux groupes d'âge avec des T_{max} et C_{max} comparables à ceux observés chez l'adulte (voir rubrique 4.2). Comme chez l'adulte, l'insuline glulisine, administrée juste avant le repas, permettait un meilleur contrôle postprandial que l'insuline rapide humaine (voir rubrique 5.1). L'excursion glycémique (ASC_{0-6 h}) était de 641 mg.h.dl⁻¹ pour l'insuline glulisine et de 801 mg.h.dl⁻¹ pour l'insuline rapide humaine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de résultats de toxicité qui diffèrent de ceux de l'insuline rapide humaine ou qui soient cliniquement pertinents chez l'homme, autres que ceux liés à l'activité pharmacodynamique hypoglycémiant (hypoglycémie).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Métacrésol
Chlorure de sodium
Trométamol
Polysorbate 20
Acide chlorhydrique concentré
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon

Voie sous-cutanée

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf avec l'insuline humaine NPH.

En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion, Apidra ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Voie intraveineuse

Apidra est incompatible avec une solution de glucose à 5 % et une solution de Ringer. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé avec ces solutés. L'utilisation avec d'autres solutions n'a pas été étudiée.

Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf avec l'insuline humaine NPH.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon

Durée de conservation après la première utilisation du flacon

Le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Il est recommandé d'inscrire la date de première utilisation du flacon sur l'étiquette.

Durée de conservation par voie intraveineuse

L'insuline glulisine par voie intraveineuse à la concentration de 1 unité/ml est stable entre 15 °C et 25 °C pendant 48 heures (voir rubrique 6.6).

Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Durée de conservation après la première utilisation de la cartouche

Le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe.

Ne pas conserver le stylo contenant une cartouche au réfrigérateur.

Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli

Durée de conservation après la première utilisation du stylo

Le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe.

Ne pas conserver les stylos en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de protéger de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon

Flacons non ouverts

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

Ne pas congeler.

Ne pas placer Apidra près du congélateur ou d'une poche de congélation.

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

Flacons ouverts

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Cartouches non ouvertes

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

Ne pas congeler.

Ne pas placer Apidra près du congélateur ou d'une poche de congélation.

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

Cartouches en cours d'utilisation

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli

Stylos avant utilisation

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

Ne pas congeler.

Ne pas placer Apidra près du congélateur ou d'une poche de congélation.

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

Stylos en cours d'utilisation

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon

10 ml de solution en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc élastomère de chlorobutyle avec un sertissage aluminium) et d'un opercule détachable en polypropylène. Des emballages de 1, 2, 4 et 5 flacon(s) sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

3 ml de solution en cartouche (verre incolore de type I), avec un piston (caoutchouc élastomère de bromobutyle), un sertissage (aluminium) et un bouchon (caoutchouc élastomère de bromobutyle). Des emballages de 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 et 10 cartouche(s) sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli

3 ml de solution en cartouche (verre incolore), avec un piston (caoutchouc élastomère de bromobutyle), un sertissage (aluminium) et un bouchon (caoutchouc élastomère de bromobutyle). La cartouche est scellée dans un stylo prérempli jetable. Des emballages de 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 et 10 stylo(s) sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon

Voie sous-cutanée

Les flacons d'Apidra sont utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate ou avec une pompe à insuline (voir rubrique 4.2).

Inspecter le flacon avant de l'utiliser. Il doit être utilisé seulement si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles. Comme Apidra est une solution, il n'y a pas besoin de la remettre en suspension avant emploi.

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines (voir rubrique 4.4).

Mélange avec des insulines

Lors du mélange avec une insuline humaine NPH, Apidra doit être prélevé dans la seringue en premier. L'injection doit être faite immédiatement après le mélange car aucune donnée n'est disponible sur les mélanges préparés un certain temps avant l'injection.

Perfusion sous-cutanée continue par pompe

Se référer aux rubriques 4.2 et 4.4 pour plus d'informations.

Voie intraveineuse

Dans les systèmes de perfusion, Apidra doit être utilisé à une concentration de 1 unité/ml d'insuline glulisine diluée dans du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avec ou sans 40 mmol/l de chlorure de potassium. Le système de perfusion est une poche de perfusion en plastique (polyoléfine/polyamide) comportant une tubulure de perfusion adaptée. La solution pour perfusion intraveineuse contenant l'insuline glulisine à une concentration de 1 unité/ml est stable 48 heures à température ambiante.

Après dilution pour utilisation par voie intraveineuse, la solution doit être inspectée visuellement avant administration pour mettre en évidence la présence de particules. Elle doit être utilisée seulement si la solution est claire et incolore, et non quand elle est trouble ou avec des particules visibles.

Apidra est incompatible avec une solution de glucose à 5 % et une solution de Ringer. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé avec ces solutés. L'utilisation avec d'autres solutions n'a pas été étudiée.

Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Les cartouches Apidra doivent être utilisées uniquement avec les stylos : OptiPen, ClicSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllStar, AllStarPRO ou JuniorSTAR (voir rubrique 4.4). Tous ces stylos peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

Le stylo doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant du dispositif.

Les instructions du fabricant pour l'utilisation du stylo doivent être soigneusement suivies pour l'insertion de la cartouche, la fixation de l'aiguille et l'injection d'insuline. Inspecter la cartouche avant utilisation. Elle doit être utilisée seulement si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles. Avant l'insertion de la cartouche dans le stylo réutilisable, la cartouche doit être conservée à température ambiante 1 à 2 heures. Les bulles d'air doivent être éliminées de la cartouche avant l'injection (voir le mode d'emploi du stylo). Les cartouches vides ne doivent pas être remplies. En cas de mauvais fonctionnement du stylo (voir le mode d'emploi du stylo), la solution peut être prélevée de la cartouche à l'aide d'une seringue (adaptée à une insuline concentrée à 100 unités/ml) et injectée.

Si le stylo injecteur d'insuline est défectueux ou ne fonctionne pas correctement (en raison de défauts mécaniques), il doit être jeté et un nouveau stylo à insuline doit être utilisé.

Afin de prévenir tout risque de contamination, le stylo réutilisable ne doit être utilisé que par un seul patient.

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines (voir rubrique 4.4).

Mélange avec des insulines

Lors du mélange avec une insuline humaine NPH, Apidra doit être prélevé dans la seringue en premier. L'injection doit être faite immédiatement après le mélange car aucune donnée n'est disponible sur les mélanges préparés un certain temps avant l'injection.

Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli

Avant la première utilisation, le stylo doit être conservé à température ambiante pendant 1 à 2 heures. Inspecter la cartouche avant l'emploi. Elle ne doit être utilisée que si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles et que si elle a la fluidité de l'eau. Comme Apidra est une solution, elle ne nécessite pas une remise en suspension avant l'emploi.

Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et devront être éliminés de manière appropriée.

Afin de prévenir toute contamination, l'utilisation d'un stylo prérempli doit être strictement réservée à un seul et même patient.

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glulisine et d'autres insulines (voir rubrique 4.4).

Mélange avec des insulines

Lors du mélange avec une insuline humaine NPH, Apidra doit être prélevé dans la seringue en premier. L'injection doit être faite immédiatement après le mélange car aucune donnée n'est disponible sur les mélanges préparés un certain temps avant l'injection.

Manipulation du stylo

Il doit être conseillé aux patients de lire avec attention le mode d'emploi inclus dans la notice avant toute utilisation de SoloStar.

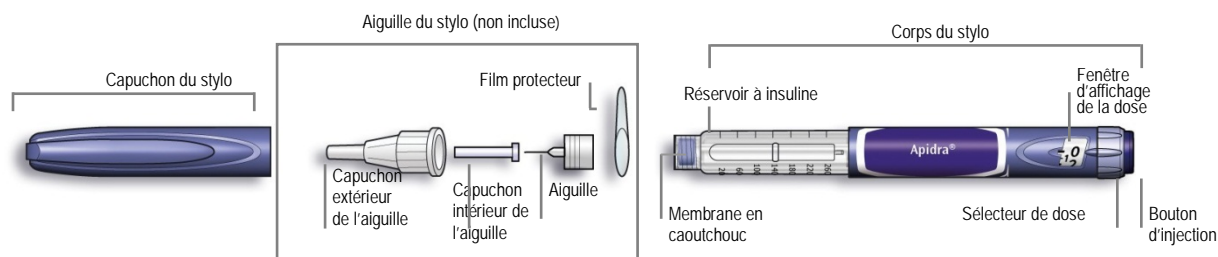


Schéma du stylo

Informations importantes pour l'utilisation de SoloStar :

- Avant chaque utilisation, une aiguille neuve doit toujours être soigneusement fixée et un test de sécurité doit être effectué. Ne pas sélectionner une dose et/ou ne pas appuyer sur le bouton d'injection lorsqu'aucune aiguille n'est fixée sur le stylo. N'utiliser que des aiguilles compatibles avec SoloStar.
- Prendre des précautions particulières afin d'éviter toute blessure accidentelle avec l'aiguille et tout risque de transmission infectieuse.
- SoloStar ne doit jamais être utilisé s'il est endommagé ou si le patient n'est pas certain qu'il fonctionne correctement.
- Le patient doit toujours disposer d'un SoloStar de rechange au cas où le SoloStar serait égaré ou endommagé.

Conditions de conservation

Consulter la rubrique 6.4 de ce RCP pour connaître les conditions de conservation de SoloStar.

Si SoloStar est conservé dans un endroit frais, il doit être sorti 1 à 2 heures avant l'injection afin de le réchauffer. L'injection d'une insuline froide est plus douloureuse.

Un SoloStar usagé doit être éliminé comme recommandé par vos autorités locales.

Entretien

SoloStar doit être protégé de la poussière et de la saleté.

L'extérieur de votre SoloStar peut être nettoyé en l'essuyant avec un linge humide.

Le stylo ne doit pas être trempé, ni lavé ou lubrifié car cela risquerait de l'endommager.

SoloStar a été conçu pour fonctionner avec précision et en toute sécurité. Il doit être manipulé avec précaution. Le patient doit éviter les situations où SoloStar pourrait être endommagé. Si le patient pense que le SoloStar est endommagé, il doit en utiliser un nouveau.

Etape 1. Vérifier l'insuline

Vérifier l'étiquette du stylo afin de vous assurer qu'il contient la bonne insuline. Le stylo Apidra SoloStar est bleu. Il dispose d'un bouton d'injection bleu foncé doté d'un anneau en relief sur le dessus. Après avoir retiré le capuchon du stylo, examiner également l'apparence de l'insuline : elle doit être claire, incolore, sans particules solides visibles et avoir la fluidité de l'eau.

Etape 2. Fixer l'aiguille

N'utiliser que des aiguilles compatibles avec SoloStar.

Utiliser toujours une aiguille neuve stérile avant chaque injection. Après avoir retiré le capuchon, l'aiguille doit être soigneusement fixée de façon bien droite sur le stylo.

Etape 3. Effectuer un test de sécurité

Avant chaque injection un test de sécurité doit être effectué afin de s'assurer que le stylo et l'aiguille fonctionnent correctement et d'éliminer les bulles d'air.

Une dose de 2 unités doit être sélectionnée.

Retirer les capuchons extérieur et intérieur de l'aiguille.

Tout en maintenant le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut, tapoter doucement le réservoir à insuline avec le doigt pour que les bulles d'air remontent vers l'aiguille.

Appuyer alors à fond sur le bouton d'injection.

Si l'insuline a été expulsée à l'extrémité de l'aiguille, alors le stylo et l'aiguille fonctionnent correctement.

Si aucune insuline n'apparaît à l'extrémité de l'aiguille, répéter l'étape 3 jusqu'à ce que de l'insuline apparaisse à l'extrémité de l'aiguille.

Etape 4. Sélectionner la dose

La sélection de la dose s'effectue par intervalles de 1 unité, d'un minimum de 1 unité à un maximum de 80 unités. Si une dose supérieure à 80 unités est nécessaire, elle devra être administrée en deux ou plus de deux injections.

Après avoir effectué le test de sécurité, le chiffre « 0 » doit apparaître sur la fenêtre d'affichage de la dose. La dose peut alors être sélectionnée.

Etape 5. Injecter la dose

Le patient doit être formé à la technique d'injection par son professionnel de santé.

L'aiguille doit être insérée dans la peau.

Le bouton d'injection doit être enfoncé à fond. Le bouton d'injection doit ensuite être maintenu enfoncé pendant 10 secondes avant de retirer l'aiguille. Ceci garantit que la dose entière d'insuline a été injectée.

Etape 6. Retirer et éliminer l'aiguille

Après chaque injection, l'aiguille doit toujours être retirée et éliminée. Cette mesure prévient tout risque de contamination et/ou d'infection, d'entrée d'air dans le réservoir à insuline et de fuite d'insuline. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées.

Prendre des précautions particulières lors du retrait et de l'élimination de l'aiguille. Les mesures de sécurité recommandées doivent être suivies (par exemple, la technique qui consiste à recouvrir l'aiguille à l'aide de son capuchon) afin de réduire le risque de blessure accidentelle avec l'aiguille et la transmission de maladies infectieuses.

Le capuchon du stylo doit être replacé sur le stylo.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Allemagne

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

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon
EU/1/04/285/001-004

Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
EU/1/04/285/005-012

Apidra Solostar 100 unités/ml solution injectable en stylo pré-rempli
EU/1/04/285/029-036

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

Date de première autorisation : 27 septembre 2004
Date de dernier renouvellement : 20 août 2009

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 <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la substance active d'origine biologique

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Allemagne

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités 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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI (flacon 10 ml)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Apidra 100 unités/ml, solution injectable en flacon.
Insuline glulisine

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

Chaque ml contient 100 unités d'insuline glulisine (équivalent à 3,49 mg).
Chaque flacon contient 10 ml de solution injectable, équivalent à 1000 unités.

3 LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : métacrésol, chlorure de sodium, trométamol, polysorbate 20, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables (voir la notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en flacon.
1 flacon de 10 ml
2 flacons de 10 ml
4 flacons de 10 ml
5 flacons de 10 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE 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 SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Utiliser uniquement si la solution est claire et incolore.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**Flacons non ouverts :**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Après première utilisation :

Le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne.

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

EU/1/04/285/001 1 flacon de 10 ml

EU/1/04/285/002 2 flacons de 10 ml

EU/1/04/285/003 4 flacons de 10 ml

EU/1/04/285/004 5 flacons de 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**

Apidra

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 (flacon 10 ml)

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

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon.

Insuline glulisine

Voie sous-cutanée ou intraveineuse.

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

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI (cartouche)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Apidra 100 unités/ml, solution injectable en cartouche.
Insuline glulisine

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

Chaque ml contient 100 unités d'insuline glulisine (équivalent à 3,49 mg).

3 LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : métacrésol, chlorure de sodium, trométamol, polysorbate 20, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables (voir la notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en cartouche.

1 cartouche de 3 ml
3 cartouches de 3 ml
4 cartouches de 3 ml
5 cartouches de 3 ml
6 cartouches de 3 ml
8 cartouches de 3 ml
9 cartouches de 3 ml
10 cartouches de 3 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les cartouches Apidra doivent être utilisées uniquement avec les stylos : OptiPen, KlikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar, AllStarPRO, JuniorSTAR
Tous ces stylos peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE 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 SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Utiliser uniquement si la solution est claire et incolore.

Si le stylo à insuline est défectueux ou ne fonctionne pas correctement (en raison de défauts mécaniques), il doit être jeté et un nouveau stylo à insuline doit être utilisé.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Cartouches non ouvertes :

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Après première utilisation :

Le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Conserver la cartouche insérée dans le stylo à l'abri de la lumière.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne.

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

EU/1/04/285/005 1 cartouche de 3 ml
EU/1/04/285/006 3 cartouches de 3 ml
EU/1/04/285/007 4 cartouches de 3 ml
EU/1/04/285/008 5 cartouches de 3 ml
EU/1/04/285/009 6 cartouches de 3 ml
EU/1/04/285/010 8 cartouches de 3 ml
EU/1/04/285/011 9 cartouches de 3 ml
EU/1/04/285/012 10 cartouches de 3 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

Apidra

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 (cartouche)

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

Apidra 100 unités/ml solution injectable.

Insuline glulisine

Voie sous-cutanée **Abbréviation autorisée pour les étuis multilingues**

2. MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser des stylos spécifiques : voir la notice.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**FEUILLE D'ALUMINIUM UTILISEE POUR SCELLER LA PLAQUETTE
THERMOFORMEE CONTENANT LA CARTOUCHE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche.
Insuline glulisine.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

3. DATE DE PEREMPTION

4. NUMERO DE LOT

5. AUTRES

Après insertion d'une nouvelle cartouche :
Vous devez vérifier que votre stylo injecteur fonctionne correctement avant de vous injecter la première dose. Consulter le mode d'emploi de votre stylo injecteur pour plus de détails.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI (stylo prérempli SoloStar)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli.

Insuline glulisine.

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

Chaque ml contient 100 unités d'insuline glulisine (équivalent à 3,49 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : métacrésol, chlorure de sodium, trométamol, polysorbate 20, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables (voir la notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli.

1 stylo de 3 ml

3 stylos de 3 ml

4 stylos de 3 ml

5 stylos de 3 ml

6 stylos de 3 ml

8 stylos de 3 ml

9 stylos de 3 ml

10 stylos de 3 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE 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 SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Utiliser uniquement si la solution est claire et incolore.

N'utiliser que des aiguilles compatibles avec SoloStar.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**Avant utilisation :**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après la première utilisation, le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Conserver le stylo à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS 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**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne.

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

EU/1/04/285/029 1 stylo de 3 ml
EU/1/04/285/030 3 stylos de 3 ml
EU/1/04/285/031 4 stylos de 3 ml
EU/1/04/285/032 5 stylos de 3 ml
EU/1/04/285/033 6 stylos de 3 ml
EU/1/04/285/034 8 stylos de 3 ml
EU/1/04/285/035 9 stylos de 3 ml
EU/1/04/285/036 10 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Ouvrir ici.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Apidra SoloStar

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 DU STYLO (stylo prérempli SoloStar)

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

Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable.

Insuline glulisine

Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Informations pour l'utilisateur

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon Insuline glulisine

Veillez lire attentivement l'intégralité de 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- 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, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Contenu de cette notice

1. Qu'est-ce qu'Apidra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Apidra
3. Comment utiliser Apidra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Apidra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Apidra et dans quel cas est-il utilisé

Apidra est un antidiabétique utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients atteints de diabète ; il peut être donné aux adultes, aux adolescents et aux enfants à partir de 6 ans. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler le taux de sucre dans le sang (glycémie).

Il est produit par biotechnologie. Il a un début d'action rapide dans les 10-20 minutes et une durée d'action courte, environ 4 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Apidra

N'utilisez jamais Apidra

- Si vous êtes allergique à l'insuline glulisine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).
- Si votre glycémie est trop faible (hypoglycémie), suivez les conseils en cas d'hypoglycémie (voir l'encadré à la fin de cette notice).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser Apidra. Respectez attentivement les instructions de votre médecin concernant la dose, la surveillance (analyses de sang), le régime alimentaire et l'activité physique (travail et exercice physique).

Groupes particuliers de patients

Si vous avez des problèmes de foie ou de reins, parlez-en à votre médecin car vous pouvez avoir besoin d'une dose plus faible.

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'Apidra chez l'enfant de moins de 6 ans.

Voyages

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin pour vous informer sur les points suivants :

- disponibilité de votre insuline dans le pays où vous allez,
- fourniture d'insuline, de seringues, etc.,
- conservation adéquate de votre insuline pendant le voyage,
- horaire des repas et des injections d'insuline pendant le voyage,
- effets possibles du changement de fuseau horaire,
- nouveaux risques éventuels pour votre santé dans les pays visités,
- ce que vous devez faire dans les situations d'urgence lorsque vous vous sentez souffrant ou malade.

Maladies et blessures

Dans les situations suivantes, la prise en charge de votre diabète peut nécessiter encore plus de précautions :

- Si vous êtes malade ou souffrez d'une blessure importante, votre glycémie risque d'augmenter (hyperglycémie).
- Si vous ne vous nourrissez pas suffisamment, votre glycémie risque de diminuer (hypoglycémie).

Dans la plupart des cas, vous aurez besoin d'un médecin. **Veillez à contacter rapidement un médecin.**

Si vous souffrez de diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant), n'arrêtez pas votre insuline et continuez de prendre suffisamment de glucides. Prévenez toujours les personnes qui s'occupent de vous ou vous traitent que vous avez besoin d'insuline.

Certains patients souffrant d'un diabète de type 2 de longue date et d'une maladie cardiaque ou ayant eu précédemment un accident vasculaire cérébral, et traités par pioglitazone et insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une prise de poids rapide ou un gonflement localisé (œdème), informez votre médecin dès que possible.

Autres médicaments et Apidra

Certains médicaments provoquent une modification de la glycémie (diminution, augmentation du taux de sucre dans le sang ou les deux suivant la situation). Dans chaque cas, il peut être nécessaire d'ajuster votre dose d'insuline afin d'éviter des glycémies trop faibles ou trop élevées. Faites attention lorsque vous commencez ou arrêtez un autre traitement.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Interrogez votre médecin avant de prendre un médicament, afin de savoir quel effet il peut avoir sur votre glycémie et, le cas échéant, quelle mesure il convient de prendre.

Les médicaments pouvant provoquer une baisse de votre glycémie (hypoglycémie) comprennent :

- tous les autres médicaments utilisés pour traiter le diabète,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle),
- le disopyramide (utilisé pour traiter certaines maladies cardiaques),
- la fluoxétine (utilisée pour traiter la dépression),
- les fibrates (utilisés pour diminuer des taux élevés de lipides dans le sang),
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression),
- la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylates (tels que l'aspirine, utilisée pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre),
- les antibiotiques de la famille des sulfamides.

Les médicaments pouvant provoquer une augmentation de votre glycémie (hyperglycémie) comprennent :

- les corticoïdes (tels que la « cortisone », utilisée pour traiter l'inflammation),
- le danazol (médicament agissant sur l'ovulation),
- le diazoxide (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle),
- les diurétiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide),
- le glucagon (hormone pancréatique utilisée pour traiter des hypoglycémies sévères),
- l'isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose),
- les œstrogènes et les progestatifs (tels que la pilule contraceptive),
- les dérivés phénothiazines (utilisés pour traiter des maladies psychiatriques),
- la somatropine (hormone de croissance),
- les médicaments sympathomimétiques (tels que épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline, utilisés pour traiter l'asthme),
- les hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïde),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter le VIH),
- les médicaments antipsychotiques atypiques (tels que olanzapine et clozapine).

Votre glycémie peut augmenter ou diminuer si vous prenez :

- des bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle),
- de la clonidine (utilisée pour traiter l'hypertension artérielle),
- des sels de lithium (utilisés pour traiter des maladies psychiatriques).

La pentamidine (utilisée pour traiter les infections causées par des parasites) peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

Les bêta-bloquants comme les autres médicaments sympatholytiques (tels que clonidine, guanéthidine et réserpine) peuvent atténuer ou supprimer complètement les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

En cas de doute sur l'identité des médicaments que vous utilisez, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Apidra avec de l'alcool

Votre glycémie peut augmenter ou diminuer si vous buvez de l'alcool.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Informez votre médecin en cas de désir de grossesse ou si vous êtes déjà enceinte. Il peut être nécessaire de modifier vos doses d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle soigneux de votre diabète et la prévention de l'hypoglycémie sont essentiels pour la bonne santé de votre bébé.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'Apidra chez la femme enceinte.

Si vous allaitez, consultez votre médecin car des adaptations de vos doses d'insuline et de votre régime alimentaire peuvent être nécessaires.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration ou de réaction peuvent être diminuées si :

- vous avez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)
- vous avez une hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang).

Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie ou celle d'autres personnes en danger (telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines). Vous devez demander conseil à votre médecin sur vos capacités à conduire si :

- vous avez des épisodes d'hypoglycémie fréquents,
- les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie sont diminués ou absents.

Informations importantes concernant certains composants d'Apidra

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

Apidra contient du métacrésol

Apidra contient du métacrésol qui peut entraîner des réactions allergiques.

3. Comment utiliser Apidra

Posologie

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

En fonction de votre mode de vie, de vos résultats d'analyse glycémique (glucose) et de votre précédente utilisation d'insuline, votre médecin déterminera la dose d'Apidra nécessaire.

Apidra est une insuline d'action courte. Votre médecin peut vous demander de l'utiliser en association à une insuline intermédiaire, une insuline d'action prolongée, une insuline basale ou à des comprimés hypoglycémifiants.

Si vous passez d'une autre insuline à l'insuline glulisine, il peut être nécessaire que votre médecin réévalue votre posologie.

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier votre glycémie. Vous devez les connaître. Ainsi, vous serez capable de réagir correctement aux variations de votre glycémie et d'éviter qu'elle ne devienne trop élevée ou trop faible. Voir l'encadré à la fin de cette notice pour plus d'informations.

Mode d'administration

Apidra est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). Il peut aussi être injecté par voie intraveineuse par un professionnel de santé sous la surveillance étroite d'un médecin.

Votre médecin vous montrera dans quelle zone vous devez injecter Apidra. Apidra peut être injecté dans la paroi abdominale, dans la cuisse, dans la partie supérieure du bras ou par perfusion continue dans la paroi abdominale. L'effet sera légèrement plus rapide si l'insuline est injectée dans la paroi abdominale. Comme pour toutes les insulines, il faut varier les points de piqûre d'une injection à l'autre, que ce soit en sous-cutané ou en perfusion dans une zone d'injection donnée (paroi abdominale, cuisse ou partie supérieure du bras).

Fréquence d'administration

Apidra doit être administré un peu avant (0-15 minutes) ou juste après les repas.

Instructions pour une utilisation correcte

Comment manipuler les flacons

Les flacons d'Apidra sont utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate ou avec une pompe à insuline.

Inspecter le flacon avant de l'utiliser. Ne l'utiliser que si la solution est claire, incolore et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas l'agiter ou mélanger avant utilisation.

Utilisez toujours un nouveau flacon si vous remarquez que le contrôle de votre glycémie s'aggrave subitement. Cela peut être dû à une perte d'efficacité partielle de cette insuline. Si vous pensez que vous avez un problème avec Apidra, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous devez mélanger deux types d'insuline

Apidra ne doit être mélangé avec aucune autre préparation que l'insuline humaine NPH.

Lors du mélange d'Apidra avec une insuline humaine NPH, Apidra doit être prélevé dans la seringue en premier. L'injection doit être faite immédiatement après le mélange.

Comment manipuler une pompe pour perfusion

Avant d'utiliser Apidra dans une pompe vous devez être clairement informé sur la façon d'utiliser la pompe. De plus, vous devrez avoir reçu des informations sur ce qu'il faut faire en cas de maladie, d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie ou de panne de la pompe.

Utilisez la pompe qui vous a été recommandée par votre médecin. Lisez et suivez les instructions accompagnant votre pompe pour perfusion d'insuline. Suivez les instructions de votre médecin concernant le taux de perfusion basal et les bolus d'insuline à prendre au moment des repas. Mesurez régulièrement votre glycémie pour vous assurer que vous bénéficiez bien de la perfusion d'insuline, et pour vous assurer que la pompe fonctionne correctement.

Changez le matériel de perfusion et le réservoir au moins toutes les 48 heures dans des conditions aseptiques. Ces instructions peuvent différer des informations fournies avec la pompe à perfusion d'insuline. Lorsque vous utilisez Apidra à l'aide de la pompe, il est important que vous suiviez toujours les instructions spécifiques à Apidra. Le non-respect de ces instructions peut conduire à de graves effets indésirables.

En cas d'utilisation dans une pompe, Apidra ne doit pas être mélangé à des diluants ou à aucune autre insuline.

Que faire si la pompe tombe en panne ou si elle est utilisée de manière incorrecte ?

Les problèmes de pompe, ou de matériel de perfusion ou l'utilisation incorrecte de la pompe peuvent entraîner une délivrance d'insuline insuffisante. Cela peut rapidement vous causer une hyperglycémie ou une acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre).

Si votre glycémie augmente, contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère dès que possible. Ils vous diront ce qu'il faut faire.

Vous pourrez avoir besoin d'utiliser Apidra avec des seringues ou des stylos. Vous devez toujours disposer d'un autre système d'administration d'insuline injectable par voie sous-cutanée en cas de panne de la pompe.

Si vous avez utilisé plus d'Apidra que vous n'auriez dû

- Si vous **avez injecté une dose trop importante d'Apidra**, votre glycémie peut devenir trop faible (hypoglycémie). Contrôlez-la fréquemment. Généralement, pour prévenir une hypoglycémie vous devez vous alimenter davantage et surveiller votre glycémie. Pour plus d'informations sur le traitement de l'hypoglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.

Si vous oubliez d'utiliser Apidra

- Si vous **avez oublié une dose d'Apidra** ou si vous **n'avez pas injecté assez d'insuline**, votre glycémie peut devenir trop élevée (hyperglycémie). Contrôlez-la fréquemment. Pour plus d'informations sur le traitement de l'hyperglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.

- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Apidra

Ceci peut entraîner une hyperglycémie sévère (taux très élevé de sucre dans le sang) et une acidocétose (formation d'acide dans le sang lorsque l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). N'arrêtez pas Apidra sans en parler à votre médecin, qui vous dira ce qu'il y a besoin de faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Erreur d'insuline

Vous devez toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter les erreurs entre Apidra et d'autres insulines.

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.

Effets indésirables graves

Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut être très grave. L'hypoglycémie est un effet indésirable très fréquemment signalé (peut affecter plus de 1 personne sur 10 personnes). **Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas assez de sucre dans le sang.** Si votre glycémie diminue trop, vous risquez de perdre connaissance. Une hypoglycémie sévère peut provoquer des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Si vous avez des symptômes d'hypoglycémie, prenez les mesures nécessaires pour augmenter **immédiatement** votre glycémie. Veuillez consulter l'encadré à la fin de cette notice pour d'autres informations importantes sur l'hypoglycémie et son traitement.

Si vous avez les symptômes suivants, contactez immédiatement votre médecin :

Les réactions allergiques systémiques sont des effets indésirables rarement signalés (peuvent affecter 1 personne sur 100 au maximum).

Allergie généralisée à l'insuline : les symptômes associés peuvent inclure des réactions cutanées étendues (éruption et démangeaison sur l'ensemble du corps), un gonflement sévère de la peau ou des muqueuses (œdème de Quincke), un essoufflement, une diminution de la tension artérielle avec des battements cardiaques rapides et une transpiration abondante. Tous pourraient être des symptômes évoquant des cas graves de **réactions allergiques généralisées aux insulines, incluant des réactions anaphylactiques, susceptibles d'engager le pronostic vital.**

L'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) signifie que votre quantité de sucre dans le sang est trop importante. La fréquence de l'hyperglycémie ne peut être estimée. Si votre glycémie est trop élevée, cela signifie que la dose d'insuline que vous avez injectée était probablement insuffisante.

L'hyperglycémie peut causer une acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre).

Il s'agit d'effets indésirables graves qui peuvent se produire lors de problèmes avec la pompe à perfusion ou lorsque la pompe est utilisée de manière incorrecte.

Dans ces conditions, vous pourrez ne pas toujours recevoir une quantité d'insuline suffisante pour traiter votre diabète.

Si cela arrive, vous devez demander une aide médicale d'urgence.

Vous devez toujours disposer d'un autre système de délivrance d'insuline injectable par voie sous-cutanée (voir rubrique 3 " Comment manipuler une pompe pour perfusion " et " Que faire si la pompe tombe en panne ou si elle est utilisée de manière incorrecte ? ")

Pour plus d'informations sur les signes et les symptômes d'hyperglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.

Autres effets indésirables

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 10 au maximum)

- Réactions cutanées et allergiques au site d'injection

Des réactions peuvent survenir au point d'injection (telles que rougeur, douleur d'intensité inhabituelle lors de l'injection, démangeaisons, urticaire, œdème ou inflammation). Ces réactions peuvent aussi s'étendre autour du point d'injection. La plupart des réactions mineures aux insulines disparaissent généralement en quelques jours à quelques semaines.

Effets indésirables rares (peuvent affecter 1 personne sur 1 000 au maximum)

- Modification de la peau au site d'injection (lipodystrophie)

Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit de la peau, le tissu graisseux sous la peau peut à cet endroit devenir soit plus mince soit plus épais. L'insuline que vous pourrez injecter dans une telle zone risque de ne pas agir correctement. Un changement de site d'injection à chaque injection peut contribuer à prévenir de telles modifications cutanées.

Effets indésirables dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles

- **Réactions oculaires**

Une modification importante (amélioration ou aggravation) de votre équilibre glycémique peut temporairement perturber votre vision. Si vous avez une rétinopathie proliférante (une maladie des yeux associée au diabète), les épisodes d'hypoglycémie sévère peuvent provoquer une perte temporaire de la vision.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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.

5. Comment conserver Apidra

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 la boîte et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts

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

Ne pas congeler.

Ne pas placer Apidra près du congélateur ou d'une poche de congélation.

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

Flacons ouverts

Après la première utilisation, le flacon peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum dans l'emballage extérieur, à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri d'une source directe de chaleur ou de lumière. Ne pas utiliser le flacon après cette période.

Il est recommandé d'inscrire la date de première utilisation du flacon sur l'étiquette.

N'utilisez pas ce médicament si la solution n'est pas claire et incolore.

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 Apidra

- La substance active est l'insuline glulisine. Chaque ml de solution contient 100 unités de substance active, à savoir l'insuline glulisine (équivalent à 3,49 mg). Chaque flacon contient 10 ml de solution injectable, équivalent à 1000 unités.
- Les autres composants sont : métacrésol (voir rubrique 2 « Apidra contient du métacrésol »), chlorure de sodium (voir rubrique 2 « Informations importantes concernant certains composants d'Apidra »), trométamol, polysorbate 20, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Apidra et contenu de l'emballage extérieur

Apidra 100 unités/ml solution injectable en flacon est une solution claire, incolore, aqueuse sans particules solides visibles.

Chaque flacon contient 10 ml (1000 unités) de solution. Disponible en boîtes de 1, 2, 4 et 5 flacon(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Allemagne

Fabricant :
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800 536389 (altre domande)

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

HYPERGLYCEMIE et HYPOGLYCEMIE

**Ayez toujours du sucre (au moins 20 grammes) sur vous.
Portez toujours sur vous un document signalant que vous êtes diabétique.**

HYPERGLYCEMIE (taux élevé de sucre dans le sang)

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé (hyperglycémie), il se peut que vous n'avez pas injecté assez d'insuline.

Pourquoi une hyperglycémie survient-elle ?

Par exemple :

- vous n'avez pas ou pas assez injecté d'insuline ou celle-ci est devenue moins efficace, du fait par exemple d'une mauvaise conservation,
- votre activité physique a diminué, vous souffrez de stress (bouleversement émotionnel, énervement) ou vous avez une blessure, vous subissez une opération, vous avez une infection ou de la fièvre,
- vous utilisez ou avez utilisé certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Apidra »).

Les symptômes avant-coureurs d'une hyperglycémie

Soif, augmentation du besoin d'uriner, fatigue, sécheresse de la peau, rougeur du visage, perte d'appétit, baisse de la tension artérielle, accélération du pouls et présence de glucose et de corps cétoniques dans les urines. Douleurs d'estomac, respiration rapide et profonde, somnolence voire perte de connaissance peuvent traduire un état grave (acidocétose) résultant du manque d'insuline.

Que devez-vous faire en cas d'hyperglycémie ?

Vérifiez votre glycémie et votre cétonurie le plus rapidement possible dès que l'un des symptômes ci-dessus apparaît. L'hyperglycémie sévère et l'acidocétose doivent toujours être traitées par un médecin, généralement à l'hôpital.

HYPOGLYCEMIE (faible taux de sucre dans le sang)

Si votre taux de sucre dans le sang diminue trop, vous risquez de perdre connaissance. Une hypoglycémie sévère peut provoquer une crise cardiaque ou des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Vous devez normalement être capable de percevoir le moment où votre glycémie diminue trop fortement, afin de pouvoir prendre les mesures appropriées.

Pourquoi une hypoglycémie survient-elle ?

Par exemple :

- vous injectez plus d'insuline qu'il n'est nécessaire,
- vous omettez ou retardez des repas,
- vous ne mangez pas assez ou prenez des aliments peu riches en glucides (le sucre et les substances similaires sont appelés glucides ; cependant, les édulcorants artificiels ne sont PAS des glucides),
- vous perdez des glucides en raison de vomissements ou d'une diarrhée,
- vous buvez de l'alcool, en particulier en mangeant peu,
- vous avez une activité physique plus intense que d'habitude ou de type différent,
- vous vous rétablissez d'une blessure, d'une intervention ou d'un autre stress,
- vous vous rétablissez d'une maladie ou de la fièvre,
- vous prenez ou avez arrêté de prendre certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Apidra »).

Une hypoglycémie peut aussi survenir si :

- vous commencez un traitement par insuline ou passez à une autre préparation d'insuline,
- votre glycémie est presque normale ou instable,

- vous changez la zone cutanée où vous injectez l'insuline (par exemple, de la cuisse à la partie supérieure du bras),
- vous souffrez d'une grave maladie des reins ou du foie ou d'un autre type de maladie telle qu'une hypothyroïdie.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie

-Dans votre corps :

Exemples de symptômes qui vous indiquent que votre glycémie diminue trop ou trop vite : sueurs, peau moite, anxiété, rythme cardiaque accéléré, hypertension artérielle, palpitations et pouls irrégulier. Ces symptômes apparaissent souvent avant les symptômes d'un faible taux de sucre dans le cerveau.

-Dans votre cerveau :

Exemples de symptômes indiquant une baisse de sucre dans le cerveau : maux de tête, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, somnolence, troubles du sommeil, agitation, comportement agressif, difficultés de concentration, réflexes altérés, dépression, confusion, troubles de la parole (pouvant aller jusqu'à une perte totale), troubles visuels, tremblements, paralysie, picotements (paresthésies), engourdissement et des sensations de fourmillement au niveau de la bouche, vertiges, perte du contrôle de soi, incapacité à s'occuper de soi, convulsions et perte de connaissance.

Les premiers symptômes qui vous alertent en cas d'hypoglycémie (« symptômes avant-coureurs ») peuvent être modifiés, être moins intenses ou complètement absents si :

- vous êtes âgé,
- vous souffrez d'un diabète de longue date,
- vous souffrez d'une certaine maladie neurologique (neuropathie diabétique autonome),
- vous avez eu une hypoglycémie récemment (par exemple le jour précédent) ou si l'hypoglycémie survient lentement,
- vous avez une glycémie presque normale ou, au moins, très améliorée,
- vous prenez ou avez pris certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Apidra »).

Dans ces situations, vous pouvez présenter une hypoglycémie sévère (et même une perte de connaissance) sans vous en apercevoir. Familiarisez-vous avec les symptômes avant-coureurs. Si nécessaire, des contrôles plus fréquents de votre glycémie peuvent vous permettre de déceler des épisodes hypoglycémiques discrets qui pourraient sinon être ignorés. Si vous n'êtes pas sûr de reconnaître vos symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie, évitez les situations (telles que la conduite d'un véhicule) qui pourraient constituer un risque pour vous ou pour autrui du fait d'une hypoglycémie.

Que devez-vous faire en cas d'hypoglycémie ?

1. Ne vous injectez pas d'insuline. Prenez immédiatement 10 à 20 g de sucre, tel que du glucose, des morceaux de sucre ou une boisson sucrée. Attention : les édulcorants artificiels ou les aliments en contenant (tels que les boissons de régime) n'ont aucune utilité dans le traitement de l'hypoglycémie.
2. Puis mangez un aliment qui augmente durablement votre glycémie (tel que du pain ou des pâtes). Vous avez dû certainement en discuter auparavant avec votre médecin ou votre infirmier/ère.
3. Si l'hypoglycémie réapparaît, prenez de nouveau 10 à 20 g de sucre.
4. Contactez immédiatement un médecin si vous ne parvenez pas à contrôler l'hypoglycémie ou si celle-ci récidive.

Informez les personnes de votre entourage, amis ou collègues proches des situations suivantes : Si vous n'êtes pas en mesure d'avaler ou si vous êtes inconscient une injection de glucose ou de glucagon (un médicament qui augmente la quantité de sucre dans le sang) sera nécessaire. Ces injections sont justifiées même s'il n'est pas certain que vous avez une hypoglycémie.

Il est recommandé de vérifier votre glycémie immédiatement après avoir pris du sucre pour vérifier que vous avez réellement une hypoglycémie.

LES INFORMATIONS SUIVANTES SONT DESTINEES EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTE :

Apidra peut être administré par voie intraveineuse. Ceci doit être réalisé par des professionnels de santé.

Instructions pour l'administration par voie intraveineuse

Dans les systèmes de perfusion, Apidra doit être utilisé à une concentration de 1 unité/ml d'insuline glulisine diluée dans du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avec ou sans 40 mmol/l de chlorure de potassium. Le système de perfusion est une poche de perfusion en plastique (polyoléfine/polyamide) comportant une tubulure de perfusion adaptée. La solution pour perfusion intraveineuse contenant l'insuline glulisine à une concentration de 1 unité/ml est stable 48 heures à température ambiante.

Après dilution pour utilisation par voie intraveineuse, la solution doit être examinée visuellement avant l'administration afin de déterminer la présence de particules. Elle ne doit être utilisée que si la solution est claire et incolore. Ne pas utiliser si elle est trouble ou si elle présente des particules visibles.

Apidra est incompatible avec une solution de glucose à 5 % et une solution de Ringer. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé avec ces solutés. L'utilisation avec d'autres solutions n'a pas été étudiée.

Notice : Informations pour l'utilisateur

Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche Insuline glulisine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous. Le mode d'emploi du stylo à insuline est fourni avec votre stylo à insuline. Veuillez vous y reporter avant d'utiliser votre médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- 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, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Contenu de cette notice

1. Qu'est-ce qu'Apidra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Apidra
3. Comment utiliser Apidra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Apidra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Apidra et dans quel cas est-il utilisé

Apidra est un antidiabétique utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients atteints de diabète ; il peut être donné aux adultes, aux adolescents et aux enfants à partir de 6 ans. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler le taux de sucre dans le sang (glycémie).

Il est produit par biotechnologie. Il a un début d'action rapide dans les 10-20 minutes et une durée d'action courte, environ 4 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Apidra

N'utilisez jamais Apidra

- Si vous êtes allergique à l'insuline glulisine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).
- Si votre glycémie est trop faible (hypoglycémie), suivez les conseils en cas d'hypoglycémie (voir l'encadré à la fin de cette notice).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser Apidra. Respectez attentivement les instructions de votre médecin concernant la dose, la surveillance (analyses de sang), le régime alimentaire et l'activité physique (travail et exercice physique).

Groupes particuliers de patients

Si vous avez des problèmes de foie ou de reins, parlez-en à votre médecin car vous pouvez avoir besoin d'une dose plus faible.

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'Apidra chez l'enfant de moins de 6 ans.

Voyages

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin pour vous informer sur les points suivants :

- disponibilité de votre insuline dans le pays où vous allez,
- fourniture d'insuline, de seringues etc.,
- conservation adéquate de votre insuline pendant le voyage,
- horaire des repas et des injections d'insuline pendant le voyage,
- effets possibles du changement de fuseau horaire,
- nouveaux risques éventuels pour votre santé dans les pays visités,
- ce que vous devez faire dans les situations d'urgence lorsque vous vous sentez souffrant ou malade.

Maladies et blessures

Dans les situations suivantes, la prise en charge de votre diabète peut nécessiter encore plus de précautions :

- Si vous êtes malade ou souffrez d'une blessure importante, votre glycémie risque d'augmenter (hyperglycémie).
- Si vous ne vous nourrissez pas suffisamment, votre glycémie risque de diminuer (hypoglycémie).

Dans la plupart des cas, vous aurez besoin d'un médecin. **Veillez à contacter rapidement un médecin.**

Si vous souffrez de diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant), n'arrêtez pas votre insuline et continuez de prendre suffisamment de glucides. Prévenez toujours les personnes qui s'occupent de vous ou vous traitent que vous avez besoin d'insuline.

Certains patients souffrant d'un diabète de type 2 de longue date et d'une maladie cardiaque ou ayant eu précédemment un accident vasculaire cérébral, et traités par pioglitazone et insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une prise de poids rapide ou un gonflement localisé (œdème), informez votre médecin dès que possible.

Autres médicaments et Apidra

Certains médicaments provoquent une modification de la glycémie (diminution, augmentation du taux de sucre dans le sang ou les deux suivant la situation). Dans chaque cas, il peut être nécessaire d'ajuster votre dose d'insuline afin d'éviter des glycémies trop faibles ou trop élevées. Faites attention lorsque vous commencez ou arrêtez un autre traitement.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Interrogez votre médecin avant de prendre un médicament, afin de savoir quel effet il peut avoir sur votre glycémie et, le cas échéant, quelle mesure il convient de prendre.

Les médicaments pouvant provoquer une baisse de votre glycémie (hypoglycémie) comprennent :

- tous les autres médicaments utilisés pour traiter le diabète,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle),
- le disopyramide (utilisé pour traiter certaines maladies cardiaques),
- la fluoxétine (utilisée pour traiter la dépression),
- les fibrates (utilisés pour diminuer des taux élevés de lipides dans le sang),
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression),
- la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylates (tels que l'aspirine, utilisée pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre),
- les antibiotiques de la famille des sulfamides.

Les médicaments pouvant provoquer une augmentation de votre glycémie (hyperglycémie) comprennent :

- les corticoïdes (tels que la « cortisone », utilisée pour traiter l'inflammation),
- le danazol (médicament agissant sur l'ovulation),
- le diazoxide (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle),
- les diurétiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide),
- le glucagon (hormone pancréatique utilisée pour traiter des hypoglycémies sévères),
- l'isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose),
- les œstrogènes et les progestatifs (tels que la pilule contraceptive),
- les dérivés phénothiazines (utilisés pour traiter des maladies psychiatriques),
- la somatropine (hormone de croissance),
- les médicaments sympathomimétiques (tels que épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline, utilisés pour traiter l'asthme),
- les hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïde),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter le VIH),
- les médicaments antipsychotiques atypiques (tels que olanzapine et clozapine).

Votre glycémie peut augmenter ou diminuer si vous prenez :

- des bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle),
- de la clonidine (utilisée pour traiter l'hypertension artérielle),
- des sels de lithium (utilisés pour traiter des maladies psychiatriques).

La pentamidine (utilisée pour traiter les infections causées par des parasites) peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

Les bêta-bloquants comme les autres médicaments sympatholytiques (tels que clonidine, guanéthidine et réserpine) peuvent atténuer ou supprimer complètement les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

En cas de doute sur l'identité des médicaments que vous utilisez, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Apidra avec de l'alcool

Votre glycémie peut augmenter ou diminuer si vous buvez de l'alcool.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Informez votre médecin en cas de désir de grossesse ou si vous êtes déjà enceinte. Il peut être nécessaire de modifier vos doses d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle soigneux de votre diabète et la prévention de l'hypoglycémie sont essentiels pour la bonne santé de votre bébé.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'Apidra chez la femme enceinte.

Si vous allaitez, consultez votre médecin car des adaptations de vos doses d'insuline et de votre régime alimentaire peuvent être nécessaires.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration ou de réaction peuvent être diminuées si :

- vous avez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang),
- vous avez une hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang).

Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie ou celle d'autres personnes en danger (telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines). Vous devez demander conseil à votre médecin sur vos capacités à conduire si :

- vous avez des épisodes d'hypoglycémie fréquents,
- les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie sont diminués ou absents.

Informations importantes concernant certains composants d'Apidra

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

Apidra contient du métacrésol

Apidra contient du métacrésol qui peut entraîner des réactions allergiques.

3. Comment utiliser Apidra

Posologie

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

En fonction de votre mode de vie, de vos résultats d'analyse glycémique (glucose) et de votre précédente utilisation d'insuline, votre médecin déterminera la dose d'Apidra nécessaire.

Apidra est une insuline d'action courte. Votre médecin peut vous demander de l'utiliser en association à une insuline intermédiaire, une insuline d'action prolongée, une insuline basale ou à des comprimés hypoglycémifiants.

Si vous passez d'une autre insuline à l'insuline glulisine, il peut être nécessaire que votre médecin réévalue votre posologie.

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier votre glycémie. Vous devez les connaître. Ainsi, vous serez capable de réagir correctement aux variations de votre glycémie et d'éviter qu'elle ne devienne trop élevée ou trop faible. Voir l'encadré à la fin de cette notice pour plus d'informations.

Mode d'administration

Apidra est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée).

Votre médecin vous montrera dans quelle zone vous devez injecter Apidra. Apidra peut être injecté dans la paroi abdominale, dans la cuisse, dans la partie supérieure du bras ou par perfusion continue dans la paroi abdominale. L'effet sera légèrement plus rapide si l'insuline est injectée dans la paroi abdominale. Comme pour toutes les insulines, il faut varier les points de piqûre d'une injection à l'autre, que ce soit en sous-cutané ou en perfusion dans une zone d'injection donnée (paroi abdominale, cuisse ou partie supérieure du bras).

Fréquence d'administration

Apidra doit être administré un peu avant (0-15 minutes) ou juste après les repas.

Instructions pour une utilisation correcte

Comment manipuler les cartouches

Pour vous assurer d'obtenir la dose exacte, les cartouches Apidra doivent être utilisées uniquement avec les stylos suivants :

- JuniorSTAR qui délivre des doses par paliers de 0,5 unité
- OptiPen, KlikSTAR, Tactipen, Autopen 24 ou AllStar or AllStarPro qui délivrent des doses par paliers de 1 unité.

Tous ces stylos peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

Le stylo doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant du dispositif.

Le mode d'emploi du stylo fourni par le fabricant doit être soigneusement suivi pour l'insertion de la cartouche, la fixation de l'aiguille et l'injection d'insuline.

Conservez la cartouche à température ambiante pendant 1 à 2 heures avant de l'insérer dans le stylo.

Inspecter la cartouche avant de l'utiliser. Ne l'utiliser que si la solution est claire, incolore et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas l'agiter ou mélanger avant utilisation.

Précautions avant injection

Avant l'injection, éliminer les éventuelles bulles d'air (voir le mode d'emploi du stylo).

Les cartouches vides ne doivent pas être rechargées.

Afin de prévenir tout risque de contamination, le stylo réutilisable ne doit être utilisé que par vous seul.

Problèmes avec le stylo à insuline ?

Veillez vous reporter au mode d'emploi du stylo fourni par le fabricant.

Si le stylo à insuline est défectueux ou ne fonctionne pas correctement (en raison de défauts mécaniques), il doit être écarté et un nouveau stylo à insuline doit être utilisé.

Si le stylo à insuline ne fonctionne pas bien, vous pouvez prélever l'insuline contenue dans la cartouche en utilisant une seringue pour injection. Pour ce faire, il vous faut donc des seringues pour injection et des aiguilles. Cependant, vous devez utiliser uniquement des seringues pour injection conçues pour une concentration d'insuline de 100 unités par millilitre.

Si vous avez utilisé plus d'Apidra que vous n'auriez dû

- Si vous **avez injecté une dose trop importante d'Apidra**, votre glycémie peut devenir trop faible (hypoglycémie). Contrôlez-la fréquemment. Généralement, pour prévenir une hypoglycémie vous devez vous alimenter davantage et surveiller votre glycémie. Pour plus d'informations sur le traitement de l'hypoglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.

Si vous oubliez d'utiliser Apidra

- Si vous **avez oublié une dose d'Apidra** ou si vous **n'avez pas injecté assez d'insuline**, votre glycémie peut devenir trop élevée (hyperglycémie). Contrôlez-la fréquemment.

Pour plus d'informations sur le traitement de l'hyperglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Apidra

Ceci peut entraîner une hyperglycémie sévère (taux très élevé de sucre dans le sang) et une acidocétose (formation d'acide dans le sang lorsque l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). N'arrêtez pas Apidra sans en parler à votre médecin, qui vous dira ce qu'il y a besoin de faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Erreur d'insuline

Vous devez toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter les erreurs entre Apidra et d'autres insulines.

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.

Effets indésirables graves

Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut être très grave. L'hypoglycémie est un effet indésirable très fréquemment signalé (peut affecter plus de 1 personne sur 10 personnes). **Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas assez de sucre dans le sang.** Si votre glycémie diminue trop, vous risquez de perdre connaissance. Une hypoglycémie sévère peut provoquer des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Si vous avez des symptômes d'hypoglycémie, prenez les mesures nécessaires pour augmenter **immédiatement** votre glycémie. Veuillez consulter l'encadré à la fin de cette notice pour d'autres informations importantes sur l'hypoglycémie et son traitement.

Si vous avez les symptômes suivants, contactez immédiatement votre médecin :

Les réactions allergiques systémiques sont des effets indésirables rarement signalés (peuvent affecter 1 personne sur 100 au maximum).

Allergie généralisée à l'insuline : les symptômes associés peuvent inclure des réactions cutanées étendues (éruption et démangeaison sur l'ensemble du corps), un gonflement sévère de la peau ou des muqueuses (œdème de Quincke), un essoufflement, une diminution de la tension artérielle avec des battements cardiaques rapides et une transpiration abondante. Tous pourraient être des symptômes évoquant des cas graves de **réactions allergiques généralisées aux insulines, incluant des réactions anaphylactiques, susceptibles d'engager le pronostic vital.**

Hyperglycémie (taux de sucre dans le sang) signifie que votre quantité de sucre dans le sang est trop importante. La fréquence des hyperglycémies ne peut être estimée. Si votre glycémie est trop élevée, cela signifie que la dose d'insuline que vous avez injectée était probablement insuffisante. Ceci peut être grave si votre glycémie devient très élevée.

Pour plus d'informations sur les signes et les symptômes d'hyperglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.

Autres effets indésirables

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 10 au maximum)

- Réactions cutanées et allergiques au site d'injection

Des réactions peuvent survenir au point d'injection (telles que rougeur, douleur d'intensité inhabituelle lors de l'injection, démangeaisons, urticaire, œdème ou inflammation). Ces réactions peuvent aussi

s'étendre autour du point d'injection. La plupart des réactions mineures aux insulines disparaissent généralement en quelques jours à quelques semaines.

Effets indésirables rares (peuvent affecter 1 personne sur 1 000 au maximum)

- Modification de la peau au site d'injection (lipodystrophie)

Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit de la peau, le tissu graisseux sous la peau peut à cet endroit devenir soit plus mince soit plus épais. L'insuline que vous pourrez injecter dans une telle zone risque de ne pas agir correctement. Un changement de site d'injection à chaque injection peut contribuer à prévenir de telles modifications cutanées.

Effets indésirables dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles

- **Réactions oculaires**

Une modification importante (amélioration ou aggravation) de votre équilibre glycémique peut temporairement perturber votre vision. Si vous avez une rétinopathie proliférante (une maladie des yeux associée au diabète), les épisodes d'hypoglycémie sévère peuvent provoquer une perte temporaire de la vision.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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.

5. Comment conserver Apidra

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 la boîte et l'étiquette de la cartouche après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Cartouches non ouvertes

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

Ne pas congeler.

Ne pas placer Apidra près du congélateur ou d'une poche de congélation.

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

Cartouches en cours d'utilisation

La cartouche en cours d'utilisation (dans le stylo à insuline) peut être conservée jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri d'une source directe de chaleur ou de lumière et ne doit pas être conservée au réfrigérateur. Ne pas l'utiliser après cette période.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas claire et incolore.

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 information

Ce que contient Apidra

- La substance active est l'insuline glulisine. Chaque ml de solution contient 100 unités de substance active, à savoir l'insuline glulisine (équivalent à 3,49 mg). Chaque cartouche contient 3 ml de solution injectable équivalent à 300 unités.

- Les autres composants sont : métacrésol (voir rubrique 2 « Apidra contient du métacrésol »), chlorure de sodium (voir rubrique 2 « Informations importantes concernant certains composants d' Apidra »), trométamol, polysorbate 20, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu' Apidra et contenu de l' emballage extérieur

Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche est une solution claire, incolore, aqueuse sans particules solides visibles.

Chaque cartouche contient 3 ml (300 unités) de solution. Disponible en boîtes de 1,3, 4, 5, 6, 8, 9 et 10 cartouche(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire de l' autorisation de mise sur le marché :

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Allemagne

Fabricant :

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l' autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"

Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi- Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800 536389 (altre domande)

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

HYPERGLYCEMIE et HYPOGLYCEMIE

**Ayez toujours du sucre (au moins 20 grammes) sur vous.
Portez toujours sur vous un document signalant que vous êtes diabétique.**

HYPERGLYCEMIE (taux élevé de sucre dans le sang)

Si votre taux de sucre dans le sang (glycémie) est trop élevé (hyperglycémie), il se peut que vous n'ayez pas injecté assez d'insuline.

Pourquoi une hyperglycémie survient-elle ?

Par exemple :

- vous n'avez pas ou pas assez injecté d'insuline ou celle-ci est devenue moins efficace, du fait par exemple d'une mauvaise conservation,
- votre activité physique a diminué, vous souffrez de stress (bouleversement émotionnel, énervement) ou vous avez une blessure, vous subissez une opération, vous avez une infection ou de la fièvre,
- vous utilisez ou avez utilisé certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Apidra »).

Les symptômes avant-coureurs d'une hyperglycémie

Soif, augmentation du besoin d'uriner, fatigue, sécheresse de la peau, rougeur du visage, perte d'appétit, baisse de la tension artérielle, accélération du pouls et la présence de glucose et de corps cétoniques dans les urines. Douleurs d'estomac, respiration rapide et profonde, somnolence voire perte de connaissance peuvent traduire un état grave (acidocétose) résultant du manque d'insuline.

Que devez-vous faire en cas d'hyperglycémie ?

Vérifiez votre glycémie et votre cétonurie le plus rapidement possible dès que l'un des symptômes ci-dessus apparaît. L'hyperglycémie sévère et l'acidocétose doivent toujours être traitées par un médecin, généralement à l'hôpital.

HYPOGLYCEMIE (faible taux de sucre dans le sang)

Si votre taux de sucre dans le sang (glycémie) diminue trop, vous risquez de perdre connaissance. Une hypoglycémie sévère peut provoquer une crise cardiaque ou des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Vous devez normalement être capable de percevoir le moment où votre glycémie diminue trop fortement, afin de pouvoir prendre les mesures appropriées.

Pourquoi une hypoglycémie survient-elle ?

Par exemple :

- vous injectez plus d'insuline qu'il n'est nécessaire,
- vous omettez ou retardez des repas,
- vous ne mangez pas assez ou prenez des aliments peu riches en glucides (le sucre et les substances similaires sont appelés glucides ; cependant, les édulcorants artificiels ne sont PAS des glucides),
- vous perdez des glucides en raison de vomissements ou d'une diarrhée,
- vous buvez de l'alcool, en particulier en mangeant peu,
- vous avez une activité physique plus intense que d'habitude ou de type différent,
- vous vous rétablissez d'une blessure, d'une intervention ou d'un autre stress,
- vous vous rétablissez d'une maladie ou de la fièvre,
- vous prenez ou avez arrêté de prendre certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Apidra »).

Une hypoglycémie peut aussi survenir si :

- vous commencez un traitement par insuline ou passez à une autre préparation d'insuline,
- votre glycémie est presque normale ou instable,

- vous changez la zone cutanée où vous injectez l'insuline (par exemple, de la cuisse à la partie supérieure du bras),
- vous souffrez d'une grave maladie des reins ou du foie ou d'un autre type de maladie telle qu'une hypothyroïdie.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie

- Dans votre corps :

Exemples de symptômes qui vous indiquent que votre glycémie diminue trop ou trop vite : sueurs, peau moite, anxiété, rythme cardiaque accéléré, hypertension artérielle, palpitations et pouls irrégulier. Ces symptômes apparaissent souvent avant les symptômes d'un faible taux de sucre dans le cerveau.

- Dans votre cerveau :

Exemples de symptômes indiquant une baisse de sucre dans le cerveau : maux de tête, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, somnolence, troubles du sommeil, agitation, comportement agressif, difficultés de concentration, réflexes altérés, dépression, confusion, troubles de la parole (pouvant aller jusqu'à une perte totale), troubles visuels, tremblements, paralysie, picotements (paresthésies), engourdissement et des sensations de fourmillement au niveau de la bouche, vertiges, perte du contrôle de soi, incapacité à s'occuper de soi, convulsions et perte de connaissance.

Les premiers symptômes qui vous alertent en cas d'hypoglycémie (« symptômes avant-coureurs ») peuvent être modifiés, être moins intenses ou complètement absents si :

- vous êtes âgé,
- vous souffrez d'un diabète de longue date,
- vous souffrez d'une certaine maladie neurologique (neuropathie diabétique autonome),
- vous avez eu une hypoglycémie récemment (par exemple le jour précédent) ou si l'hypoglycémie survient lentement,
- vous avez une glycémie presque normale ou, au moins, très améliorée,
- vous prenez ou avez pris certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Apidra »).

Dans ces situations, vous pouvez présenter une hypoglycémie sévère (et même une perte de connaissance) sans vous en apercevoir. Familiarisez-vous avec les symptômes avant-coureurs. Si nécessaire, des contrôles plus fréquents de votre glycémie peuvent vous permettre de déceler des épisodes hypoglycémiques discrets qui pourraient sinon être ignorés. Si vous n'êtes pas sûr de reconnaître vos symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie, évitez les situations (telles que la conduite d'un véhicule) qui pourraient constituer un risque pour vous ou pour autrui du fait d'une hypoglycémie.

Que devez-vous faire en cas d'hypoglycémie ?

1. Ne vous injectez pas d'insuline. Prenez immédiatement 10 à 20 g de sucre, tel que du glucose, des morceaux de sucre ou une boisson sucrée. Attention : Les édulcorants artificiels ou les aliments en contenant (tels que les boissons de régime) n'ont aucune utilité dans le traitement de l'hypoglycémie.
2. Puis mangez un aliment qui augmente durablement votre glycémie (tel que du pain ou des pâtes). Vous avez dû certainement en discuter auparavant avec votre médecin ou votre infirmier/ère.
3. Si l'hypoglycémie réapparaît, prenez de nouveau 10 à 20 g de sucre.
4. Contactez immédiatement un médecin si vous ne parvenez pas à contrôler l'hypoglycémie ou si celle-ci récidive.

Informez les personnes de votre entourage, amis ou collègues proches des situations suivantes : Si vous n'êtes pas en mesure d'avalier ou si vous êtes inconscient une injection de glucose ou de glucagon (un médicament qui augmente la quantité de sucre dans le sang) sera nécessaire. Ces injections sont justifiées même s'il n'est pas certain que vous avez une hypoglycémie.

Il est recommandé de vérifier votre glycémie immédiatement après avoir pris du sucre pour vérifier que vous avez réellement une hypoglycémie.

Notice : Informations pour l'utilisateur

Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli Insuline glulisine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous. Veuillez également lire le mode d'emploi d'Apidra SoloStar, stylo prérempli.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- 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, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Contenu de cette notice

1. Qu'est-ce qu'Apidra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Apidra
3. Comment utiliser Apidra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Apidra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Apidra et dans quel cas est-il utilisé

Apidra est un antidiabétique utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients atteints de diabète ; il peut être donné aux adultes, aux adolescents et aux enfants à partir de 6 ans. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler le taux de sucre dans le sang (glycémie).

Il est produit par biotechnologie. Il a un début d'action rapide dans les 10-20 minutes et une durée d'action courte, environ 4 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Apidra

N'utilisez jamais Apidra

- Si vous êtes allergique à l'insuline glulisine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).
- Si votre glycémie est trop faible (hypoglycémie), suivez les conseils en cas d'hypoglycémie (voir l'encadré à la fin de cette notice).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser Apidra. Respectez attentivement les instructions de votre médecin concernant la dose, la surveillance (analyses de sang), le régime alimentaire et l'activité physique (travail et exercice physique).

Groupes particuliers de patients

Si vous avez des problèmes de foie ou de reins, parlez-en à votre médecin car vous pouvez avoir besoin d'une dose plus faible.

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'Apidra chez l'enfant de moins de 6 ans.

Voyages

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin pour vous informer sur les points suivants :

- disponibilité de votre insuline dans le pays où vous allez,
- fourniture d'insuline, de seringues etc.,
- conservation adéquate de votre insuline pendant le voyage,
- horaire des repas et des injections d'insuline pendant le voyage,
- effets possibles du changement de fuseau horaire,
- nouveaux risques éventuels pour votre santé dans les pays visités,
- ce que vous devez faire dans les situations d'urgence lorsque vous vous sentez souffrant ou malade.

Maladies et blessures

Dans les situations suivantes, la prise en charge de votre diabète peut nécessiter encore plus de précautions :

- Si vous êtes malade ou souffrez d'une blessure importante, votre glycémie risque d'augmenter (hyperglycémie).
- Si vous ne vous nourrissez pas suffisamment, votre glycémie risque de diminuer (hypoglycémie).

Dans la plupart des cas, vous aurez besoin d'un médecin. **Veillez à contacter rapidement un médecin.**

Si vous souffrez de diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant), n'arrêtez pas votre insuline et continuez de prendre suffisamment de glucides. Prévenez toujours les personnes qui s'occupent de vous ou vous traitent que vous avez besoin d'insuline.

Certains patients souffrant d'un diabète de type 2 de longue date et d'une maladie cardiaque ou ayant eu précédemment un accident vasculaire cérébral, et traités par pioglitazone et insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une prise de poids rapide ou un gonflement localisé (œdème), informez votre médecin dès que possible.

Autres médicaments et Apidra

Certains médicaments provoquent une modification de la glycémie (diminution, augmentation du taux de sucre dans le sang ou les deux suivant la situation). Dans chaque cas, il peut être nécessaire d'ajuster votre dose d'insuline afin d'éviter des glycémies trop faibles ou trop élevées. Faites attention lorsque vous commencez ou arrêtez un autre traitement.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Interrogez votre médecin avant de prendre un médicament, afin de savoir quel effet il peut avoir sur votre glycémie et, le cas échéant, quelle mesure il convient de prendre.

Les médicaments pouvant provoquer une baisse de votre glycémie (hypoglycémie) comprennent :

- tous les autres médicaments utilisés pour traiter le diabète,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle),
- le disopyramide (utilisé pour traiter certaines maladies cardiaques),
- la fluoxétine (utilisée pour traiter la dépression),
- les fibrates (utilisés pour diminuer des taux élevés de lipides dans le sang),
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression),
- la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylates (tels que l'aspirine, utilisée pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre),
- les antibiotiques de la famille des sulfamides.

Les médicaments pouvant provoquer une augmentation de votre glycémie (hyperglycémie) comprennent :

- les corticoïdes (tels que la « cortisone », utilisée pour traiter l'inflammation),
- le danazol (médicament agissant sur l'ovulation),
- le diazoxide (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle),
- les diurétiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide),
- le glucagon (hormone pancréatique utilisée pour traiter des hypoglycémies sévères),
- l'isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose),
- les œstrogènes et les progestatifs (tels que la pilule contraceptive),
- les dérivés phénothiazines (utilisés pour traiter des maladies psychiatriques),
- la somatropine (hormone de croissance),
- les médicaments sympathomimétiques (tels que épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline, utilisés pour traiter l'asthme),
- les hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïde),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter le VIH),
- les médicaments antipsychotiques atypiques (tels que olanzapine et clozapine).

Votre glycémie peut augmenter ou diminuer si vous prenez :

- des bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle),
- de la clonidine (utilisée pour traiter l'hypertension artérielle),
- des sels de lithium (utilisés pour traiter des maladies psychiatriques).

La pentamidine (utilisée pour traiter les infections causées par des parasites) peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

Les bêta-bloquants comme les autres médicaments sympatholytiques (tels que clonidine, guanéthidine et réserpine) peuvent atténuer ou supprimer complètement les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

En cas de doute sur l'identité des médicaments que vous utilisez, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Apidra avec de l'alcool

Votre glycémie peut augmenter ou diminuer si vous buvez de l'alcool.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Informez votre médecin en cas de désir de grossesse ou si vous êtes déjà enceinte. Il peut être nécessaire de modifier vos doses d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle soigneux de votre diabète et la prévention de l'hypoglycémie sont essentiels pour la bonne santé de votre bébé.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'Apidra chez la femme enceinte.

Si vous allaitez, consultez votre médecin car des adaptations de vos doses d'insuline et de votre régime alimentaire peuvent être nécessaires.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration ou de réaction peuvent être diminuées si :

- vous avez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang),
- vous avez une hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang).

Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie et celle d'autres personnes en danger (telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines). Vous devez demander conseil à votre médecin sur vos capacités à conduire si :

- vous avez des épisodes d'hypoglycémie fréquents,
- les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie sont diminués ou absents.

Informations importantes concernant certains composants d'Apidra

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

Apidra contient du métacrésol

Apidra contient du métacrésol qui peut entraîner des réactions allergiques.

3. Comment utiliser Apidra

Posologie

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

En fonction de votre mode de vie, de vos résultats d'analyse glycémique (glucose) et de votre précédente utilisation d'insuline, votre médecin déterminera la dose d'Apidra nécessaire.

Apidra est une insuline d'action courte. Votre médecin peut vous demander de l'utiliser en association à une insuline intermédiaire, une insuline d'action prolongée, une insuline basale ou à des comprimés hypoglycémifiants.

Si vous passez d'une autre insuline à l'insuline glulisine, il peut être nécessaire que votre médecin réévalue votre posologie.

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier votre glycémie. Vous devez les connaître. Ainsi, vous serez capable de réagir correctement aux variations de votre glycémie et d'éviter qu'elle ne devienne trop élevée ou trop faible. Voir l'encadré à la fin de cette notice pour plus d'informations.

Mode d'administration

Apidra est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée).

Votre médecin vous montrera dans quelle zone vous devez injecter Apidra. Apidra peut être injecté dans la paroi abdominale, dans la cuisse, dans la partie supérieure du bras ou par perfusion continue dans la paroi abdominale. L'effet sera légèrement plus rapide si l'insuline est injectée dans la paroi abdominale. Comme pour toutes les insulines, il faut varier les points de piqûre d'une injection à l'autre, que ce soit en sous-cutané ou en perfusion dans une zone d'injection donnée (paroi abdominale, cuisse ou partie supérieure du bras).

Fréquence d'administration

Apidra doit être administré un peu avant (0-15 minutes) ou juste après les repas.

Instructions pour une utilisation correcte

Comment manipuler SoloStar

SoloStar est un stylo prérempli jetable contenant de l'insuline glulisine.

Lisez attentivement le mode d'emploi de SoloStar inclus dans cette notice. Vous devez utiliser le stylo tel que décrit dans ce mode d'emploi.

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladie, chaque stylo ne doit être utilisé que par un seul patient.

Avant utilisation fixez toujours une nouvelle aiguille et effectuez un test de sécurité. N'utilisez que des aiguilles dont l'utilisation est compatible avec SoloStar (voir le « Mode d'emploi » de SoloStar).

Examinez la cartouche scellée dans le stylo injecteur jetable avant de l'utiliser. Ne l'utilisez que si la solution est claire, incolore et ne contient pas de particules visibles. Ne pas l'agiter ou mélanger avant utilisation.

Utilisez toujours un nouveau stylo si vous remarquez que le contrôle de votre glycémie s'aggrave subitement. Si vous pensez avoir un problème avec SoloStar, veuillez consulter votre professionnel de santé.

Si vous avez utilisé plus d'Apidra que vous n'auriez dû

- Si vous **avez injecté une dose trop importante d'Apidra**, votre glycémie peut devenir trop faible (hypoglycémie). Contrôlez-la fréquemment. Généralement, pour prévenir une hypoglycémie vous devez vous alimenter davantage et surveiller votre glycémie. Pour plus d'informations sur le traitement de l'hypoglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.

Si vous oubliez d'utiliser Apidra

- Si vous **avez oublié une dose d'Apidra** ou si vous **n'avez pas injecté assez d'insuline**, votre glycémie peut devenir trop élevée (hyperglycémie). Contrôlez-la fréquemment. Pour plus d'informations sur le traitement de l'hyperglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Apidra

Ceci peut entraîner une hyperglycémie sévère (taux très élevé de sucre dans le sang) et une acidocétose (formation d'acide dans le sang lorsque l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). N'arrêtez pas Apidra sans en parler à votre médecin, qui vous dira ce qu'il y a besoin de faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Erreur d'insuline

Vous devez toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter les erreurs entre Apidra et d'autres insulines.

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.

Effets indésirables graves

Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut être très grave. L'hypoglycémie est un effet indésirable très fréquemment signalé (peut affecter plus de 1 personne sur 10). **Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas assez de sucre dans le sang.** Si votre glycémie diminue trop, vous risquez de perdre connaissance. Une hypoglycémie sévère peut provoquer des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Si vous avez des symptômes d'hypoglycémie, prenez les mesures nécessaires pour augmenter **immédiatement** votre glycémie. Veuillez consulter l'encadré à la fin de cette notice pour d'autres informations importantes sur l'hypoglycémie et son traitement.

Si vous avez les symptômes suivants, contactez immédiatement votre médecin :

Les réactions allergiques systémiques sont des effets indésirables rarement signalés (peuvent affecter 1 personne sur 100 au maximum).

Allergie généralisée à l'insuline : les symptômes associés peuvent inclure des réactions cutanées étendues (éruption et démangeaison sur l'ensemble du corps), un gonflement sévère de la peau ou des muqueuses (œdème de Quincke), un essoufflement, une diminution de la tension artérielle avec des battements cardiaques rapides et une transpiration abondante. Tous pourraient être des symptômes évoquant des cas graves de **réactions allergiques généralisées aux insulines, incluant des réactions anaphylactiques, susceptibles d'engager le pronostic vital.**

Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) signifie que votre quantité de sucre dans le sang est trop importante. La fréquence des hyperglycémies ne peut être estimée. Si votre glycémie est trop élevée, cela signifie que la dose d'insuline que vous avez injectée était probablement insuffisante. Ceci peut être grave si votre glycémie devient très élevée.

Pour plus d'informations sur les signes et les symptômes d'hyperglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.

Autres effets indésirables

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 10 au maximum)

- Réactions cutanées et allergiques au site d'injection

Des réactions peuvent survenir au point d'injection (telles que rougeur, douleur d'intensité inhabituelle lors de l'injection, démangeaisons, urticaire, œdème ou inflammation). Ces réactions peuvent aussi s'étendre autour du point d'injection. La plupart des réactions mineures aux insulines disparaissent généralement en quelques jours à quelques semaines.

Effets indésirables rares (peuvent affecter 1 personne sur 1 000 au maximum)

- Modification de la peau au site d'injection (lipodystrophie)

Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit de la peau, le tissu graisseux sous la peau peut à cet endroit devenir soit plus mince soit plus épais. L'insuline que vous pourrez injecter dans une telle zone risque de ne pas agir correctement. Un changement de site d'injection à chaque injection peut contribuer à prévenir de telles modifications cutanées.

Effets indésirables dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles

- **Réactions oculaires**

Une modification importante (amélioration ou aggravation) de votre équilibre glycémique peut temporairement perturber votre vision. Si vous avez une rétinopathie proliférante (une maladie des yeux associée au diabète) les épisodes d'hypoglycémie sévère peuvent provoquer une perte temporaire de la vision.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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.

5. Comment conserver Apidra

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 la boîte et l'étiquette du stylo après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Stylos avant utilisation

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

Ne pas congeler.

Ne pas placer SoloStar près du congélateur ou d'une poche de congélation.

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

Stylos en cours d'utilisation

Le stylo prérempli en cours d'utilisation (ou transporté en réserve) peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum et à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri d'une source directe de chaleur ou de lumière. Le stylo en cours d'utilisation ne doit pas être conservé au réfrigérateur.

Ne pas l'utiliser après cette période.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas claire et incolore.

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 Apidra

- La substance active est l'insuline glulisine. Chaque ml de solution contient 100 unités d'insuline glulisine (équivalent à 3,49 mg).
- Les autres composants sont : métacrésol (voir rubrique 2 « Apidra contient du métacrésol »), chlorure de sodium (voir rubrique 2 « Informations importantes concernant certains composants d'Apidra »), trométamol, polysorbate 20, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Apidra et contenu de l'emballage extérieur

Apidra SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli. La solution injectable est claire, incolore, aqueuse sans particules solides visibles.

Chaque stylo contient 3 ml de solution équivalent à 300 unités. Disponible en boîtes de 1,3, 4, 5, 6, 8, 9 et 10 stylo(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Allemagne

Fabricant :
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800 536389 (altre domande)

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

HYPERGLYCEMIE et HYPOGLYCEMIE

**Ayez toujours du sucre (au moins 20 grammes) sur vous.
Portez toujours sur vous un document signalant que vous êtes diabétique.**

HYPERGLYCEMIE (taux élevé de sucre dans le sang)

Si votre taux de sucre dans le sang (glycémie) est trop élevé (hyperglycémie), il se peut que vous n'ayez pas injecté assez d'insuline.

Pourquoi une hyperglycémie survient-elle ?

Par exemple :

- vous n'avez pas ou pas assez injecté d'insuline ou celle-ci est devenue moins efficace, du fait par exemple d'une mauvaise conservation,
- votre activité physique a diminué, vous souffrez de stress (bouleversement émotionnel, énervement) ou si vous avez une blessure, vous subissez une opération, vous avez une infection ou de la fièvre,
- vous utilisez ou avez utilisé certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Apidra »).

Les symptômes avant-coureurs d'une hyperglycémie :

Soif, augmentation du besoin d'uriner, fatigue, sécheresse de la peau, rougeur du visage, perte d'appétit, baisse de la tension artérielle, accélération du pouls et la présence de glucose et de corps cétoniques dans les urines. Douleurs d'estomac, respiration rapide et profonde, somnolence voire perte de connaissance peuvent traduire un état grave (acidocétose) résultant du manque d'insuline.

Que devez-vous faire en cas d'hyperglycémie ?

Vérifiez votre glycémie et votre cétonurie le plus rapidement possible dès que l'un des symptômes ci-dessus apparaît. L'hyperglycémie sévère et l'acidocétose doivent toujours être traitées par un médecin, généralement à l'hôpital.

HYPOGLYCEMIE (faible taux de sucre dans le sang)

Si votre taux de sucre dans le sang (glycémie) diminue trop, vous risquez de perdre connaissance. Une hypoglycémie sévère peut provoquer une crise cardiaque ou des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Vous devez normalement être capable de percevoir le moment où votre glycémie diminue trop fortement, afin de pouvoir prendre les mesures appropriées.

Pourquoi une hypoglycémie survient-elle ?

Par exemple :

- vous injectez plus d'insuline qu'il n'est nécessaire,
- vous omettez ou retardez des repas,
- vous ne mangez pas assez ou prenez des aliments peu riches en glucides (le sucre et les substances similaires sont appelés glucides ; cependant, les édulcorants artificiels ne sont PAS des glucides),
- vous perdez des glucides en raison de vomissements ou d'une diarrhée,
- vous buvez de l'alcool, en particulier en mangeant peu,
- vous avez une activité physique plus intense que d'habitude ou de type différent,
- vous vous rétablissez d'une blessure, d'une intervention ou d'un autre stress,
- vous vous rétablissez d'une maladie ou de la fièvre,
- vous prenez ou avez arrêté de prendre certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Apidra »).

Une hypoglycémie peut aussi survenir si :

- vous commencez un traitement par insuline ou vous passez à une autre préparation d'insuline,
- votre glycémie est presque normale ou instable,

- vous changez la zone cutanée où vous injectez l'insuline (par exemple, de la cuisse à la partie supérieure du bras),
- vous souffrez d'une grave maladie des reins ou du foie ou d'un autre type de maladie telle qu'une hypothyroïdie.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie

- Dans votre corps :

Exemples de symptômes qui vous indiquent que votre glycémie diminue trop ou trop vite : sueurs, peau moite, anxiété, rythme cardiaque accéléré, hypertension artérielle, palpitations et pouls irrégulier. Ces symptômes apparaissent souvent avant les symptômes d'un faible taux de sucre dans le cerveau.

- Dans votre cerveau :

Exemples de symptômes indiquant une baisse de sucre dans le cerveau : maux de tête, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, somnolence, troubles du sommeil, agitation, comportement agressif, difficultés de concentration, réflexes altérés, dépression, confusion, troubles de la parole (pouvant aller jusqu'à une perte totale), troubles visuels, tremblements, paralysie, picotements (paresthésies), engourdissement et des sensations de fourmillement au niveau de la bouche, vertiges, perte du contrôle de soi, incapacité à s'occuper de soi, convulsions et perte de connaissance.

Les premiers symptômes qui vous alertent en cas d'hypoglycémie (« symptômes avant-coureurs ») peuvent être modifiés, être moins intenses ou complètement absents si :

- vous êtes âgé,
- vous souffrez d'un diabète de longue date,
 - vous souffrez d'une certaine maladie neurologique (neuropathie diabétique autonome),
 - vous avez eu une hypoglycémie récemment (par exemple le jour précédent) ou si l'hypoglycémie survient lentement,
 - vous avez une glycémie presque normale ou, au moins, très améliorée,
 - vous prenez ou avez pris certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Apidra »).

Dans ces situations, vous pouvez présenter une hypoglycémie sévère (et même une perte de connaissance) sans vous en apercevoir. Familiarisez-vous avec les symptômes avant-coureurs. Si nécessaire, des contrôles plus fréquents de votre glycémie peuvent vous permettre de déceler des épisodes hypoglycémiques discrets qui pourraient sinon être ignorés. Si vous n'êtes pas sûr de reconnaître vos symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie, évitez les situations (telles que la conduite d'un véhicule) qui pourraient constituer un risque pour vous ou pour autrui du fait d'une hypoglycémie.

Que devez-vous faire en cas d'hypoglycémie ?

1. Ne vous injectez pas d'insuline. Prenez immédiatement 10 à 20 g de sucre, tel que du glucose, des morceaux de sucre ou une boisson sucrée. Attention : les édulcorants artificiels ou les aliments en contenant (tels que les boissons de régime) n'ont aucune utilité dans le traitement de l'hypoglycémie.
2. Puis mangez un aliment qui augmente durablement votre glycémie (tel que du pain ou des pâtes). Vous avez dû certainement en discuter auparavant avec votre médecin ou votre infirmier/ère.
3. Si l'hypoglycémie réapparaît, prenez de nouveau 10 à 20 g de sucre.
4. Contactez immédiatement un médecin si vous ne parvenez pas à contrôler l'hypoglycémie ou si celle-ci récidive.

Informez les personnes de votre entourage, amis ou collègues proches des situations suivantes : Si vous n'êtes pas en mesure d'avaler ou si vous êtes inconscient une injection de glucose ou de glucagon (un médicament qui augmente la quantité de sucre dans le sang) sera nécessaire. Ces injections sont justifiées même s'il n'est pas certain que vous avez une hypoglycémie.

Il est recommandé de vérifier votre glycémie immédiatement après avoir pris du sucre pour vérifier que vous avez réellement une hypoglycémie.

Apidra SoloStar solution injectable en stylo prérempli. MODE D'EMPLOI

SoloStar est un stylo injecteur prérempli d'insuline. Votre médecin a jugé que SoloStar vous était approprié étant donné votre capacité à manipuler le stylo. Avant d'utiliser SoloStar, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère afin qu'il vous indique comment procéder correctement à vos injections.

Lisez attentivement ces instructions avant d'utiliser votre SoloStar. Si vous ne vous sentez pas capable d'utiliser SoloStar ou de respecter intégralement les instructions, vous devez utiliser SoloStar uniquement avec l'aide d'une personne qui peut suivre pleinement les instructions. Manipulez le stylo tel qu'illustré dans cette notice. Afin de lire correctement la dose, le stylo doit être tenu horizontalement, avec l'aiguille à gauche et le sélecteur de dose à droite, comme indiqué dans les schémas ci-dessous.

Vous pouvez sélectionner des doses de 1 à 80 unités, par intervalle de 1 unité. Chaque stylo contient plusieurs doses.

Gardez cette notice pour vous y référer.

Si vous avez des questions sur SoloStar ou sur le diabète, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère, ou appelez le numéro local de sanofi-aventis figurant au devant de cette notice.

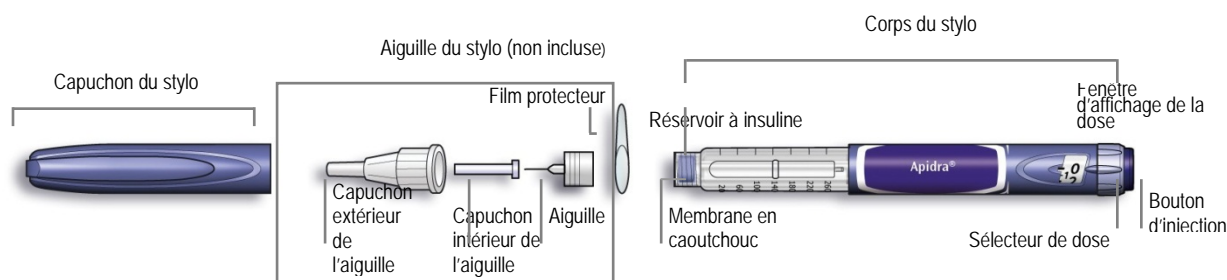


Schéma du stylo

Information importante pour l'utilisation de SoloStar :

- Fixez toujours une aiguille neuve avant chaque utilisation. N'utilisez que des aiguilles compatibles avec SoloStar.
- Ne sélectionnez pas une dose et/ou n'appuyez pas sur le bouton d'injection lorsqu'aucune aiguille n'est fixée sur le stylo.
- Effectuez toujours un test de sécurité avant chaque injection (voir Etape 3).
- Ce stylo vous est personnellement destiné. Ne le prêtez à personne d'autre.
- Si une autre personne réalise votre injection, elle doit prendre des précautions particulières afin d'éviter de se blesser accidentellement avec l'aiguille ainsi que tout risque de transmission infectieuse.
- N'utilisez jamais SoloStar s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas sûr qu'il fonctionne correctement.
- Toujours avoir un SoloStar de rechange au cas où votre SoloStar serait égaré ou endommagé.

Etape 1. Vérifiez l'insuline

A. Vérifiez l'étiquette de votre SoloStar afin de vous assurer que vous utilisez la bonne insuline. Le stylo Apidra SoloStar est bleu avec un bouton d'injection bleu foncé comportant un anneau en relief sur le dessus.

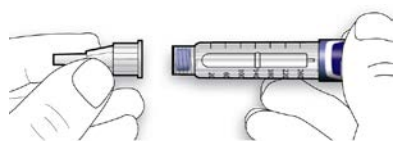
B. Retirez le capuchon du stylo.

C. Examinez l'apparence de votre insuline. Apidra est une insuline claire. N'utilisez pas SoloStar si l'insuline est trouble, colorée ou contient des particules.

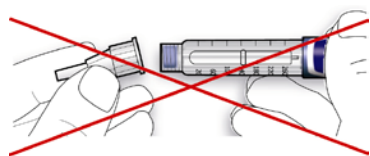
Etape 2. Fixez l'aiguille

Utilisez toujours une aiguille neuve stérile avant chaque utilisation. Cette mesure vise à prévenir toute contamination ou risque d'obstruction de l'aiguille.

- A. Enlevez le film protecteur de l'aiguille neuve.
- B. Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la bien droite lorsque vous la fixez sur le stylo (en la vissant ou en la poussant, selon le type d'aiguille).



- Si l'aiguille n'est pas maintenue bien droite au moment où vous la fixez, cela peut endommager la membrane en caoutchouc et provoquer des fuites d'insuline ou casser l'aiguille.



Etape 3. Effectuez un test de sécurité

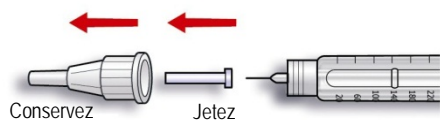
Effectuez toujours un test de sécurité avant chaque injection. Celui-ci vous garantira l'administration d'une dose exacte en :

- vérifiant que le stylo et l'aiguille fonctionnent correctement
- éliminant les bulles d'air

- A. Sélectionnez une dose de 2 unités en tournant le sélecteur de dose.

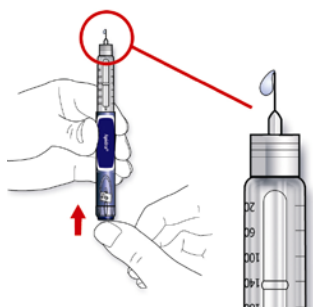


- B. Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille et conservez-le afin de retirer l'aiguille usagée après l'injection. Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.



- C. Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
- D. Tapotez le réservoir à insuline afin que toute éventuelle bulle d'air remonte vers l'aiguille.

- E. Appuyez à fond sur le bouton d'injection. Vérifiez que de l'insuline sort de la pointe de l'aiguille.



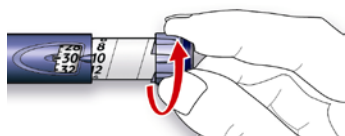
Il se peut que vous deviez effectuer un test de sécurité plusieurs fois avant que de l'insuline n'apparaisse.

- Si aucune insuline n'apparaît, vérifiez la présence éventuelle de bulles d'air et répétez encore deux fois le test de sécurité afin de les éliminer.
- Si l'insuline n'apparaît toujours pas, il se peut que l'aiguille soit bouchée. Changez l'aiguille et réessayez.
- Si l'insuline n'apparaît toujours pas après le changement d'aiguille, votre SoloStar peut être endommagé. Ne pas utiliser ce SoloStar.

Etape 4. Sélectionnez la dose

Vous pouvez régler la dose par intervalles de 1 unité, d'un minimum de 1 unité à un maximum de 80 unités. Si vous avez besoin d'une dose supérieure à 80 unités, deux ou plus de deux injections seront nécessaires.

- A. Vérifiez, après avoir effectué le test de sécurité, que le chiffre « 0 » apparaît sur la fenêtre d'affichage de la dose.
- B. Sélectionnez la dose souhaitée (dans l'exemple ci-dessous, une dose de 30 unités a été sélectionnée). Si vous dépassez votre dose en tournant trop loin, vous pouvez revenir en arrière.

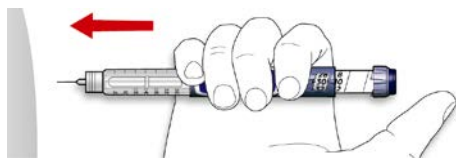


- N'appuyez pas sur le bouton d'injection pendant que vous tournez, sinon de l'insuline sortira.
- Vous ne pouvez pas tourner le sélecteur de dose au-delà du nombre d'unités restantes dans le stylo. Ne pas forcer le sélecteur de dose en tournant. Dans ce cas, vous pouvez soit injecter l'insuline restante et compléter votre dose à l'aide d'un nouveau SoloStar soit injecter la totalité de votre dose à l'aide d'un nouveau SoloStar.

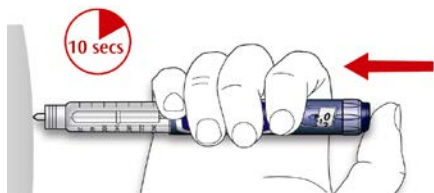
Etape 5. Injectez la dose

- A. Utilisez la méthode d'injection recommandée par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

B. Insérez l'aiguille dans la peau.



C. Administrez la dose en appuyant à fond sur le bouton d'injection. Une fois que vous avez injecté la dose, le nombre apparaissant sur la fenêtre d'affichage de la dose doit retourner à « 0 ».



D. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et comptez lentement jusqu'à 10 avant de retirer l'aiguille de la peau. Ceci garantit que la totalité de la dose a bien été injectée.

Le piston interne se déplace après chaque dose délivrée. Il atteint l'extrémité de la cartouche lorsque la quantité totale de 300 unités d'insuline a été utilisée.

Etape 6. Retirez et éliminez l'aiguille

Retirez toujours l'aiguille après chaque injection et conservez SoloStar sans qu'une aiguille y soit fixée.

Cette mesure préviendra :

- une contamination et/ou une infection,
 - une entrée d'air dans le réservoir d'insuline et une fuite d'insuline, qui pourraient être à l'origine de doses inexactes.
- A.** Remplacez le capuchon extérieur sur l'aiguille et utilisez-le pour dévisser l'aiguille du stylo. Afin de réduire le risque de blessure accidentelle avec l'aiguille, ne remplacez jamais le capuchon intérieur de l'aiguille.
- Si votre injection est faite par une autre personne, ou si vous effectuez une injection à une autre personne, des précautions particulières doivent être prises quand l'aiguille est retirée et jetée. Suivez les mesures de sécurité recommandées pour le retrait et l'élimination des aiguilles (contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère) afin de réduire le risque de blessure accidentelle avec l'aiguille et la transmission de maladies infectieuses.
- B.** Jetez l'aiguille de façon sécuritaire, comme recommandé par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- C.** Remplacez toujours le capuchon du stylo et conservez le stylo jusqu'à la prochaine injection.

Instructions pour la conservation

Consultez les instructions au verso de cette notice (concernant l'insuline) pour connaître les conditions de conservation de SoloStar.

Si vous conservez votre SoloStar dans un endroit frais, retirez-le 1 à 2 heures avant votre injection pour lui permettre de se réchauffer à température ambiante. L'injection d'une insuline froide est plus douloureuse.

Jetez votre SoloStar usagé comme recommandé par vos autorités locales.

Entretien

Protégez SoloStar de la poussière et de la saleté.

Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre SoloStar à l'aide d'un linge humide.

Ne pas faire tremper, ni laver ou lubrifier le stylo car cela risquerait de l'endommager.

Votre SoloStar a été conçu pour fonctionner avec précision et en toute sécurité. Il doit être manipulé avec précaution. Evitez toutes les situations où SoloStar pourrait être endommagé. Si vous pensez que votre SoloStar est endommagé, utilisez un nouveau stylo.