

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Solution injectable en stylo prérempli.

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

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.

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, peuvent 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.

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.

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 a été 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 chez les patients. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

Manipulation du stylo

Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar. SoloStar doit être utilisé tel que recommandé dans ce mode d'emploi (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 hypoglycémisante 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 hypoglycémiantes 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 hypoglycémiantes 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 adrénurgique 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
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie			
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	

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.

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 hypoglycémiant débute dans les 10-20 minutes. Les activités hypoglycémiantes 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 hypoglycémiant 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 hypoglycémiant 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).

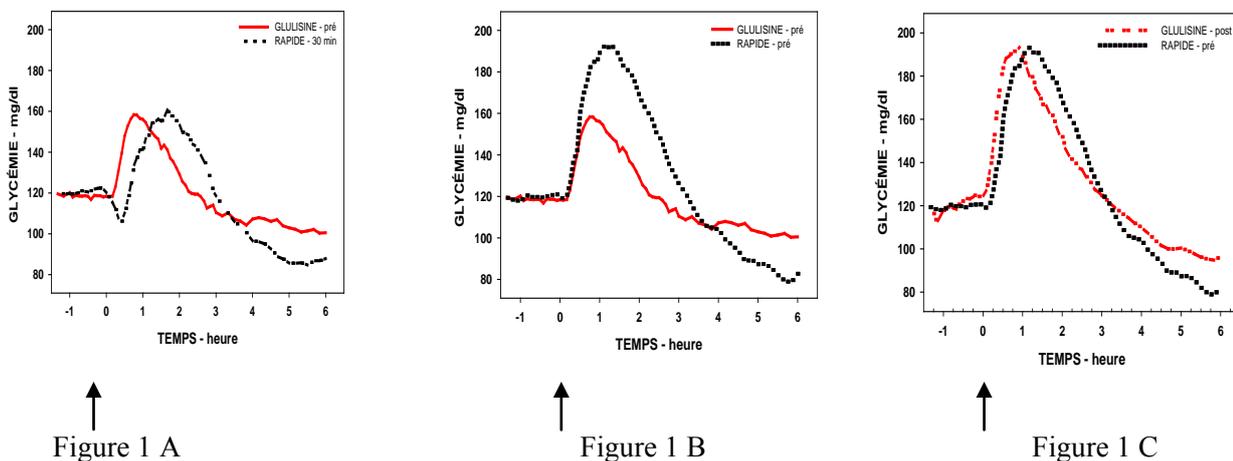


Figure 1 : Effet hypoglycémiant moyen sur 6 heures chez 20 patients diabétiques de type 1. Insuline glulisine administrée 2 minutes (GLULISINE pré) avant le début d'un repas comparée à l'insuline rapide humaine administrée 30 minutes (RAPIDE 30 min) avant le début du repas (figure 1A) et comparée à l'insuline 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).

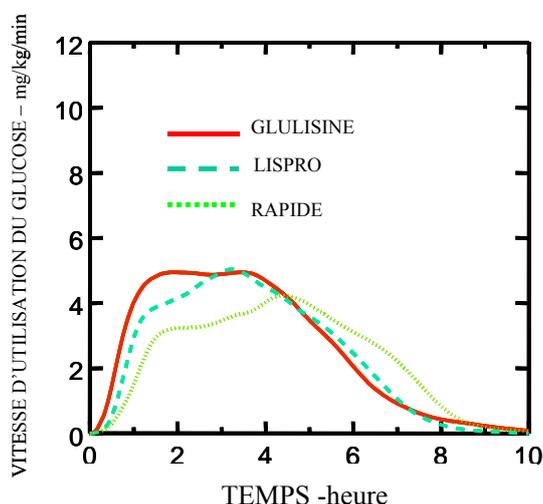


Figure 2 : Vitesse de perfusion du glucose après injection sous-cutanée de 0,3 unités/kg d'insuline glulisine (GLULISINE) ou d'insuline lispro (LISPRO) ou d'insuline rapide humaine (RAPIDE) dans une population obèse.

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'autosurveillance 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 HbA1c) 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 hypoglycémisants 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 ± 1,3 μunités/ml versus un T_{max} de 82 minutes et une C_{max} de 46 ± 1,3 μunités/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).

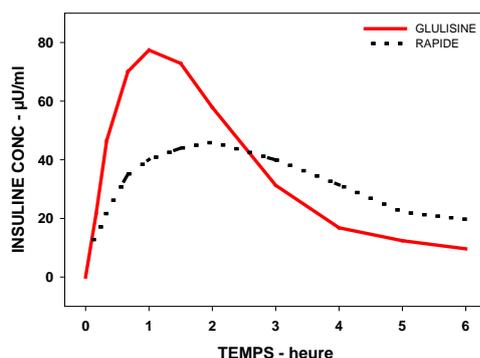


Figure 3 : Profil pharmacocinétique de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine chez des patients diabétiques de type 1 après une dose de 0,15 unités/kg.

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 ($Cl_{cr} > 80$ 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_{0-6h}) 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

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.

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

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

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

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.

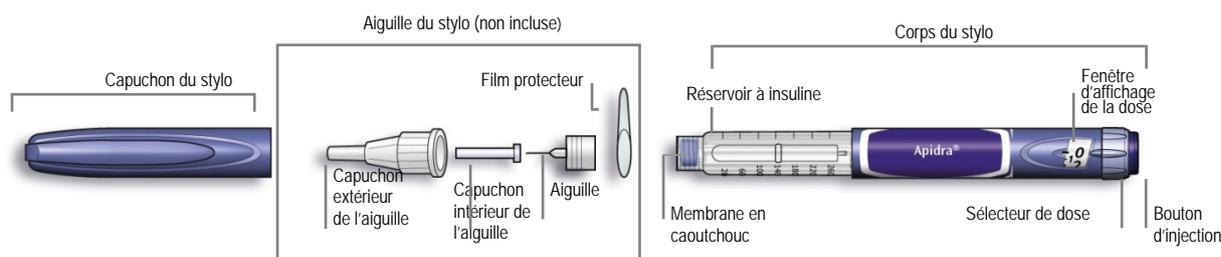


Schéma du stylo

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 préviendra 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

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

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 CONSERVATIONAvant 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

**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 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-aventis 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., Magyarország
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-aventis S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
+39 02 393 91 (altre domande e chiamate dall'estero)

Κύπρος

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

Latvija

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

România

sanofi-aventis România S.R.L.
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'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.

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.

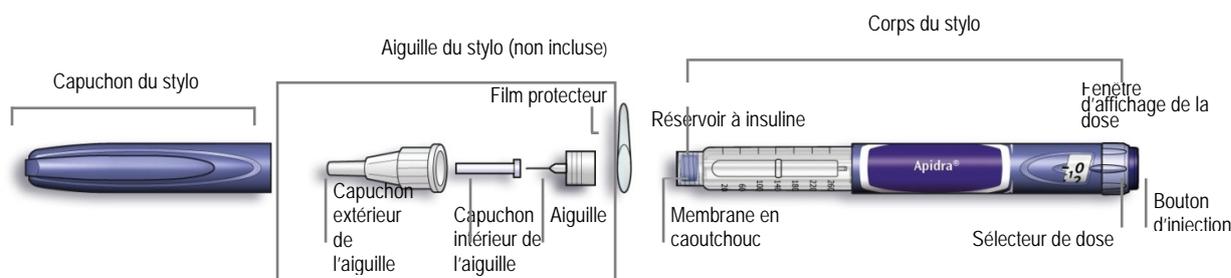


Schéma du stylo

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.

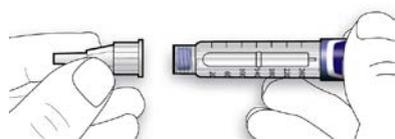
B. Retirez le capuchon du stylo.

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.

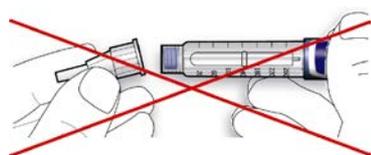
Etape 2. Fixez l'aiguille

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.

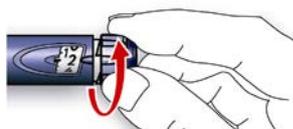


Etape 3. Effectuez un test de sécurité

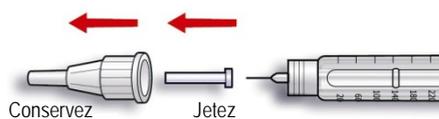
Effectuez toujours un test de sécurité avant chaque injection. Celui-ci vous garantira l'administration d'une dose exacte en :

- 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.

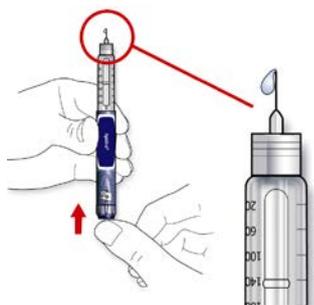


- B. Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille et conservez-le afin de retirer l'aiguille usagée après l'injection. Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.



- 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.



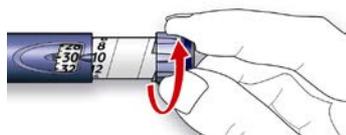
Il se peut que vous deviez effectuer un test de sécurité plusieurs fois avant que de l'insuline n'apparaisse.

- 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.

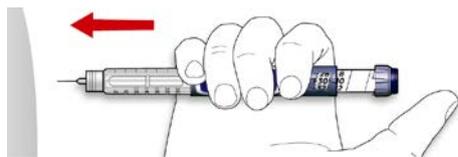


- N'appuyez pas sur le bouton d'injection pendant que vous tournez, sinon de l'insuline sortira.
- Vous ne pouvez pas tourner le sélecteur de dose au-delà du nombre d'unités restantes dans le stylo. Ne pas forcer le sélecteur de dose en tournant. Dans ce cas, vous pouvez soit injecter l'insuline restante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

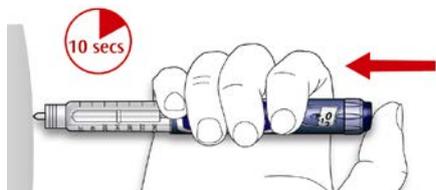
Etape 5. Injectez la dose

- 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.