

APIDRA®100 Unités/ml, solution injectable en stylo prérempli SoloStar®

Insuline glulisine

FORME ET PRESENTATION : Solution injectable (sous cutanée) sous-cutanée (SC), dosée à 100 U/ml : Boîtes de 1 et 5 stylos pré-remplis jetables SoloStar® **COMPOSITION :** Composition pour un stylo de 3 ml : Insuline glulisine, m-Crésol, Trométamol, chlorure de sodium, polysorbate 20, Hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique conc, eau pour préparation injectable. Chaque stylo contient 3 ml, correspondant à 300 U. L'insuline glulisine est produite par la méthode de l'ADN recombinant utilisant *Esherichia coli*. **INDICATIONS :** Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline. **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 (Cf. Propriétés Pharmacodynamiques). 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 hypoglycémisants 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 (Cf. Propriétés Pharmacocinétiques). *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 néoglucogénèse 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 Solostar 100 unités/ml en stylo pré-rempli doit être exclusivement administré en injection sous-cutanée. Si une administration à l'aide d'une seringue à insuline, une injection intraveineuse ou l'utilisation d'une pompe est nécessaire, un flacon doit être utilisé (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *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, afin de diminuer le risque de développer une ipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). 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 (Cf. Propriétés Pharmacocinétiques). 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 (cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation). **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, hypoglycémie. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :** Traçabilité : Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom

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

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.

Stylos utilisables avec Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche. Apidra 100 unités/ml solution injectable en cartouche doit être exclusivement administré en injection sous-cutanée à l'aide d'un stylo réutilisable. Si une administration à l'aide d'une seringue à insuline, une injection intraveineuse ou l'utilisation d'une pompe est nécessaire, un flacon doit être utilisé. Les cartouches Apidra doivent être utilisées uniquement avec les stylos suivants : - JuniorSTAR qui délivre Apidra par paliers de 0,5 unité ; - ClikSTAR, 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 (Cf. Posologie et mode d'administration et précautions particulières d'élimination et de manipulation). 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. 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'oedème chez les patients. La pioglitazone doit

être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques. Manipulation du stylo prérempli : SoloStar Apidra SoloStar 100 unités/ml en stylo prérempli doit être exclusivement administré en injection sous-cutanée. Si une administration à l'aide d'une seringue à insuline, une injection intraveineuse ou l'utilisation d'une pompe est nécessaire, un flacon doit être utilisé. Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar (Cf. précautions particulières d'élimination et manipulation).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 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 oestrogènes, 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 adrénurgique compensatrice peuvent être atténués voire absents.

FECONDITE, 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/foetal, l'accouchement ou le développement post-natal (Cf. Données de sécurité préclinique). 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.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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. **EFFETS INDESIRABLES : 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	Amyloïdose Cutanée
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 et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de

l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4). • 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.

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. 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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : **Pharmacodynamie :** 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. 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 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 hypoglycémisants 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).

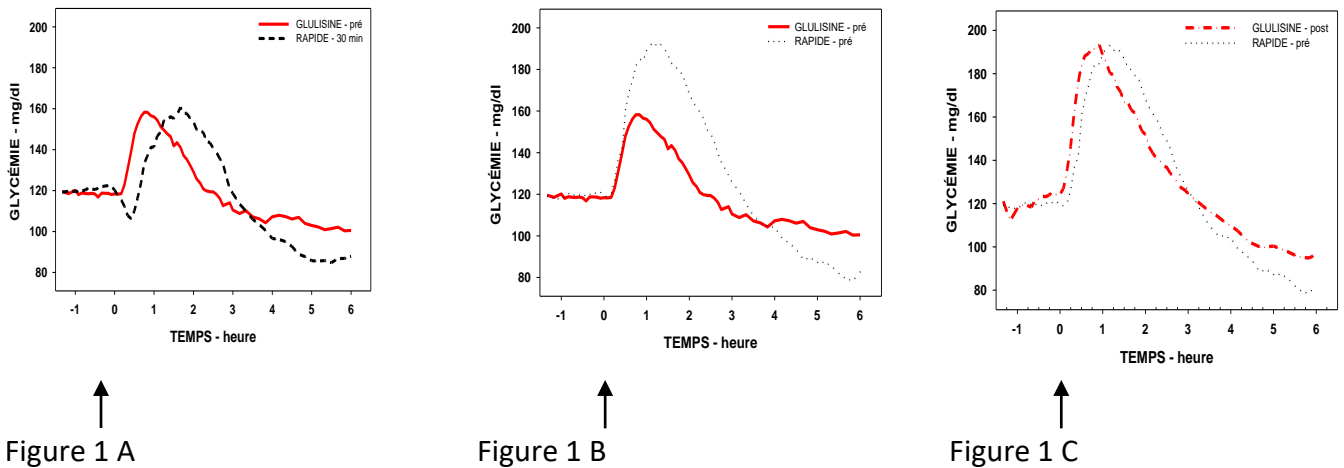


Figure 1 : Effet hypoglycémiant moyen sur 6 heures chez 20 patients diabétiques de type 1. Insuline glulisine administrée 2 minutes (GLULISINE pré) avant le début d'un repas comparée à l'insuline rapide humaine administrée 30 minutes (RAPIDE 30 min) avant le début du repas (figure 1A) et comparée à l'insuline 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⁻¹ pour l'insuline glulisine, 121 minutes et 354 mg.kg⁻¹ pour l'insuline lispro, 150 minutes et 197 mg.kg⁻¹ pour l'insuline rapide humaine (voir figure 2).

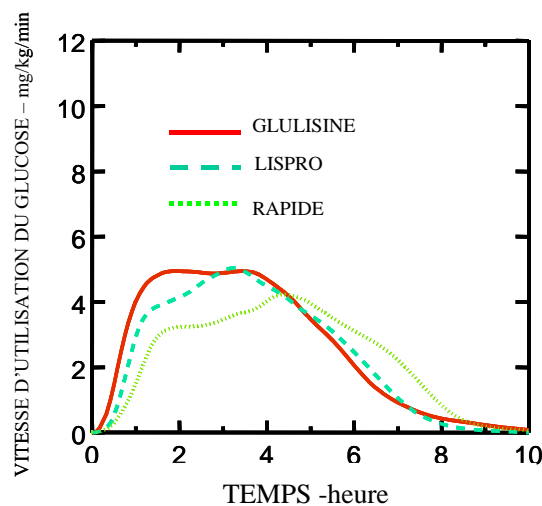
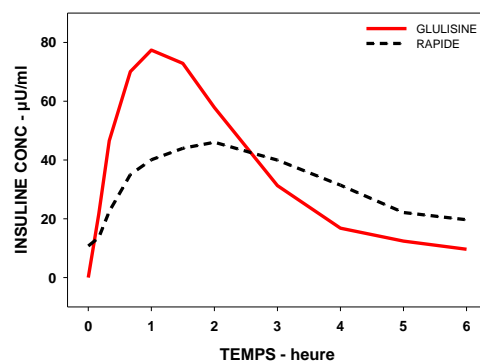


Figure 2 : Utilisation du glucose après injection sous-cutanée de 0,3 U/kg d'insuline glulisine (GLULISINE) ou d'insuline lispro (LISPRO) ou d'insuline rapide humaine (RAPIDE) dans une population obèse. Une autre étude de phase I réalisée avec l'insuline glulisine et l'insuline lispro dans une population 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'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 U/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 U/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 HbA1c) 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 HbA1c) 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 hypoglycémiants 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. **Pharmacocinétique** : 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 U/kg. Dans une étude chez des patients diabétiques de type 2 après administration sous-cutanée de 0,2 U/kg d'insuline glulisine, la C_{max} était de 91 µU/ml avec un intervalle interquartile allant de 78 à 104 µU/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 (Cf. Posologie et Mode d'administration). La biodisponibilité absolue (70 %) de l'insuline glulisine était similaire entre les sites d'injection et sa variabilité intra-individuelle était faible (CV = 11 %). *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 131 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 et 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 Tmax et Cmax comparables à ceux observés chez l'adulte (cf. Posologie et Mode d'administration). Comme chez l'adulte, l'insuline glulisine, administrée juste avant le repas, permettait un meilleur contrôle postprandial que l'insuline rapide humaine (Cf. Propriétés Pharmacodynamiques). L'excursion glycémique (ASC0-6 h) était de 641 mg.h.dl-1 pour l'insuline glulisine et de 801 mg.h.dl-1 pour l'insuline rapide humaine. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES :** 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). **INCOMPATIBILITE :** sans objet. **DUREE 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 le protéger de la lumière. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATIONS :** 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, Cf. Durée de conservation. **NATURE DU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE :** 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 et 5 stylo(s) sont disponibles. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION :** Apidra SoloStar 100 unités/ml en stylo prérempli doit être exclusivement administré en injection sous-cutanée. Si une administration à l'aide d'une seringue à insuline, une injection intraveineuse ou l'utilisation d'une pompe est nécessaire, un flacon doit être utilisé. 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **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.**

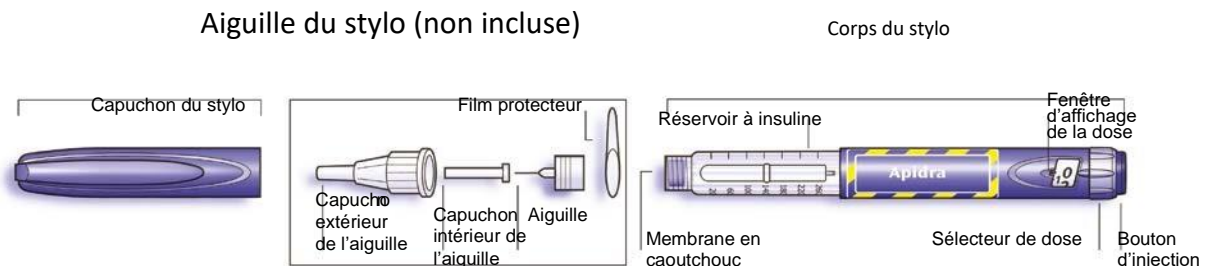


Schéma du stylo

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 précautions particulières de conservation de cette fiche signalétique 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. Tableau C (Liste II). Pour toute information complémentaire, s'adresser aux laboratoires sanofi-aventis Maroc, Route de Rabat R.P.1, Aïn Sebaâ, Casablanca. 20250 Casablanca. pharmacovigilance.maroc@sanofi.com / Tel standard : +212 (0)5 22 66 90 00.

Date de révision : 02/2021