

MENTIONS LEGALES
Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable
Insuline aspartate



DÉNOMINATIONS

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en flacon
Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en cartouche
Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

1 ml de solution contient 100 unités d'insuline aspartate* (équivalent à 3,5 mg).

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en flacon
Chaque flacon contient 10 ml équivalent à 1000 unités d'insuline aspartate.

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en cartouche
Chaque cartouche contient 3 ml équivalent à 300 unités d'insuline aspartate.

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 3 ml équivalent à 300 unités d'insuline aspartate.
Chaque stylo prérempli délivre 1 à 80 unités par paliers de 1 unité.

* produite dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients : phénol, métacrésol, chlorure de zinc, polysorbate 20, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables

FORME PHARMACEUTIQUE :

Solution injectable.
Solution limpide, incolore et aqueuse.

DONNEES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Insuline aspartate Sanofi est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline aspartate, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales.

La posologie d'Insuline aspartate Sanofi dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, Insuline aspartate Sanofi s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée.

De plus, Insuline aspartate Sanofi flacon peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe.

Insuline aspartate Sanofi flacon peut également être utilisé, par un médecin ou un autre membre du personnel médical, si l'administration par voie intraveineuse d'insuline aspartate est nécessaire.

Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour.

En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par Insuline aspartate Sanofi et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

En remplacement d'autres insulines :

Un ajustement de la dose d'Insuline aspartate Sanofi et de l'insuline basale pourra être nécessaire en cas de modification de traitement avec d'autres insulines. Insuline aspartate Sanofi présente un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble. En cas d'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, l'insuline commence à agir dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximal est observé 1 à 3 heures après injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures.

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Populations particulières :

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Insuline aspartate Sanofi peut être utilisé chez les patients âgés.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline aspartate de façon individuelle chez les patients âgés.

Troubles rénaux

Les troubles rénaux peuvent réduire les besoins du patient en insuline.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline aspartate de façon individuelle chez les patients présentant des troubles rénaux.

Troubles hépatiques

Les troubles hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline aspartate de façon individuelle chez les patients présentant des troubles hépatiques.

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an et plus, Insuline aspartate Sanofi peut être préférée à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile, comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas (Cf. Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques).

La sécurité et l'efficacité d'Insuline aspartate Sanofi chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

L'insuline aspartate est un analogue de l'insuline d'action rapide.

Insuline aspartate Sanofi est administré par voie sous-cutanée par injection dans le haut du bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables). Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. Quel que soit le site d'injection, le délai d'action de l'insuline aspartate reste plus rapide que celui de l'insuline humaine soluble. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

En raison de son délai d'action plus rapide, l'insuline aspartate doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, l'insuline aspartate peut être injectée peu de temps après un repas.

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en flacon

Perfusion sous-cutanée continue

Insuline aspartate Sanofi peut être administré par PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, Insuline aspartate Sanofi ne doit jamais être mélangé à d'autres produits d'insuline.

Les patients traités par PSCI recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptée à la pompe (voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation »). Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Lorsque Insuline aspartate Sanofi est administré par PSCI, le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe.

Voie intraveineuse

Si nécessaire, Insuline aspartate Sanofi peut être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml à des concentrations d'insuline aspartate allant de 0,05 unité/ml à 1,0 unité/ml dans des solutés de perfusion : solution de chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5%, 40 mEq de chlorure de potassium, solution de chlorure de sodium à 0,45% ou de solution de glucose à 10% dans une poche à perfusion en polypropylène, restent stables à température ambiante pendant 24 heures.

Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline.

Mélange de deux types d'insulines

Insuline aspartate Sanofi ne peut être mélangé avec d'autres produits d'insuline dont l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) car aucune étude de comptabilité n'a été réalisée.

Administration avec une seringue

Les flacons d'Insuline aspartate Sanofi doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate (Cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation).

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en cartouche

Insuline aspartate Sanofi en cartouche ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Si une administration au moyen d'une seringue, une injection intraveineuse ou une pompe à perfusion est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon. D'autres médicaments contenant de l'insuline aspartate et permettant cette option doivent être utilisés.

Les cartouches Insuline aspartate Sanofi ont été conçues pour être utilisées avec les stylos suivants (Cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation) :

- JuniorSTAR, qui délivre 1 à 30 unités d'insuline aspartate par incrémentation de 0,5 unité
- Tactipen, qui délivre 1 à 60 unités d'insuline aspartate par incrémentation de 1 unité
- AllStar et AllStar PRO, qui délivrent 1 à 80 unités d'insuline aspartate par incrémentation de 1 unité.

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml en stylo prérempli ne convient que pour les injections sous-cutanées. Si une administration au moyen d'une seringue, une injection intraveineuse ou une pompe à perfusion est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon. D'autres médicaments contenant de l'insuline aspartate et permettant cette option doivent être utilisés. Insuline aspartate Sanofi en stylo prérempli permet d'injecter une dose d'insuline comprise entre 1 et 80 unités, par incrémentation de 1 unité.

Les patients doivent vérifier le nombre d'unités sélectionné dans la fenêtre d'affichage de la dose du stylo. Par conséquent, les patients doivent pouvoir lire la fenêtre d'affichage de dose du stylo avant de

pouvoir s'auto-injecter. Les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour instruction de toujours recourir à l'aide d'une personne ayant une bonne vision et entraînée à l'utilisation des stylos à insuline. Pour plus de détails sur la manipulation, Cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation).

Contre-indications :

Hypersensibilité à l'insuline asparte ou à l'un des excipients.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Traçabilité :

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

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 :

Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

Hypoglycémie :

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. En particulier chez les enfants, il conviendra d'ajuster les doses d'insuline (plus particulièrement dans un schéma de type basal-bolus) en fonction de la prise alimentaire, des activités physiques et du taux de sucre dans le sang afin de minimiser le risque d'hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins en insuline du patient. En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, insuline asparte ne doit pas être injecté. Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose devra être envisagé (Cf. Effets indésirables et Surdosage).

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Compte-tenu du mécanisme d'action (pharmacodynamie) des analogues de l'insuline à action rapide, un épisode hypoglycémique peut survenir plus rapidement après l'injection de cette insuline qu'après l'injection d'une insuline humaine soluble.

Dans la mesure où Insuline asparte Sanofi doit être administré immédiatement avant ou après un repas, il faudra tenir compte de son délai d'action rapide chez les patients présentant des maladies concomitantes ou prenant d'autres traitements et chez lesquels l'absorption de nourriture est susceptible d'être retardée.

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

Si les patients changent de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec sa précédente insuline.

En remplacement d'autres insulines :

En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à Insuline asparte Sanofi en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première dose ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Réactions au site d'injection :

Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, une urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de l'insuline asparte.

Association d'insuline asparte avec la pioglitazone :

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et insuline asparte est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

En prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses :

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Insuline asparte Sanofi et les autres insulines.

Anticorps anti-insuline :

L'administration d'insuline peut induire la formation d'anticorps. Dans de rares cas, la présence d'anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

Voyage :

Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.

Sodium :

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

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

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient :

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

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient :

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

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.
L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.
L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

Insuline aspartate Sanofi (insuline aspartate) peut être utilisée pendant la grossesse. Les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés (322 et 27 femmes enceintes exposées) ne montrent pas de réactions délétères de l'insuline aspartate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né en comparaison à l'insuline humaine (Cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Chez la femme enceinte diabétique (diabète de type 1, diabète de type 2 ou diabète gestationnel), il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre, puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

Allaitement :

L'administration d'Insuline aspartate Sanofi pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose d'Insuline aspartate Sanofi.

Fertilité :

Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas révélé de différences entre l'insuline aspartate et l'insuline humaine sur la fertilité (Cf. Données de sécurité préclinique).

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

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

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

Effets indésirables :

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables observés chez les patients traités par insuline aspartate sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique (Cf. Description de certains effets indésirables).

Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés selon les classes de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$,

< 1/100) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Urticatoire, rash, éruptions		Réactions anaphylactiques	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie				
Affections du système nerveux			Neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)		
Affections oculaires		Anomalies de la réfraction, Rétinopathie diabétique			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Lipodystrophie			Amyloïdose cutanée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection, Œdème			

* Voir la rubrique Description de certains effets indésirables

Description de certains effets indésirables :

Réactions anaphylactiques :

La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, prurit, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare, mais ces réactions peuvent potentiellement engager le pronostic vital.

Hypoglycémie :

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Elle survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions, et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.

Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline aspartate et ceux traités par l'insuline humaine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Une lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Autres populations particulières :

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques avec insuline asparte, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (Service & appel gratuits).

Surdosage :

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'aliments sucrés. C'est pourquoi, il est recommandé aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par un médecin ou un autre professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, d'action rapide. Code ATC : A10AB05.

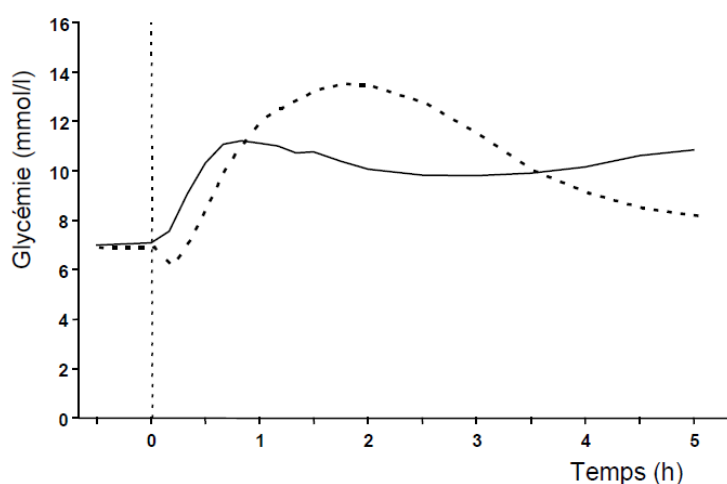
Insuline asparte Sanofi est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

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

L'insuline asparte possède un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine soluble ; de plus, la glycémie se maintient à des valeurs plus basses dans les quatre heures qui suivent le repas. Après

injection sous-cutanée, la durée d'action d'Insuline asparte Sanofi est inférieure à celle de l'insuline humaine soluble.



Administré par voie sous-cutanée, l'insuline asparte commence à agir dans les 10 à 20 minutes après l'injection. Son effet maximum apparaît de 1 à 3 heures après l'injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures.

Efficacité clinique :

Chez des patients diabétiques de type 1, les essais cliniques ont montré que la glycémie postprandiale avec l'insuline asparte était inférieure à celle obtenue avec l'insuline humaine soluble. Lors de deux essais à long terme réalisés en ouvert chez des patients diabétiques de type 1 incluant respectivement 1 070 et 884 patients, l'insuline asparte a réduit les concentrations d'hémoglobine glyquée de 0,12 % [IC 95 % : 0,03 ; 0,22] et de 0,15 % [IC 95 % : 0,05 ; 0,26] par rapport à l'insuline humaine ; la significativité clinique limitée de ces résultats n'est pas démontrée.

Chez les patients diabétiques de type 1, les essais cliniques ont montré que le risque d'hypoglycémie nocturne était moins important avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine soluble. Le risque d'hypoglycémie diurne n'augmente pas de façon significative.

En termes molaires, l'insuline asparte est équipotente à l'insuline humaine soluble.

Populations particulières :

Sujets âgés (≥ 65 ans) :

Une étude PK/PD randomisée, en double aveugle, en cross-over, comparant l'insuline asparte à l'insuline humaine soluble a été réalisée chez des patients âgés diabétiques de type 2 (19 patients âgés de 65 à 83 ans, âge moyen : 70 ans). Les différences relatives de propriétés pharmacodynamiques (Vitesse de Perfusion du Glucose_{max}, ASC_{VPG, 0-120 min}) entre l'insuline asparte et l'insuline humaine chez les sujets âgés étaient similaires à celles observées chez les patients sains et les patients diabétiques plus jeunes.

Population pédiatrique :

Un essai clinique comparant l'insuline humaine soluble administrée en préprandial à l'insuline asparte administrée en postprandial a été réalisé chez des enfants en bas âge (20 patients âgés de 2 à moins de 6 ans dont 4 âgés de moins de 4 ans, étude de 12 semaines) et une étude de PK/PD en dose unique a été réalisée chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans). Le profil pharmacodynamique de l'insuline asparte était similaire chez les enfants et les adultes.

L'efficacité et la sécurité de l'insuline asparte administrée comme insuline bolus en association avec l'insuline détémir ou avec l'insuline dégludec comme insuline basale ont été étudiées pendant 12 mois, dans deux essais cliniques randomisés contrôlés chez des adolescents et des enfants âgés de 1 an à moins de 18 ans (n=712). Ces essais ont inclus 167 enfants âgés de 1 à 5 ans, 260 enfants âgés de 6 à 11 ans et 285 enfants âgés de 12 à 17 ans. Les améliorations observées de l'HbA1c et des profils de sécurité étaient comparables entre tous les groupes d'âge.

Grossesse :

Un essai clinique comparant la sécurité et l'efficacité de l'insuline aspartate versus l'insuline humaine dans le traitement du diabète de type 1 chez la femme enceinte (322 femmes enceintes exposées (insuline aspartate : 157 ; insuline humaine : 165)) n'a pas montré de réactions délétères de l'insuline aspartate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Par ailleurs, un essai clinique comparant l'insuline aspartate et l'insuline humaine mené chez 27 femmes présentant un diabète gestationnel (insuline aspartate : 14 ; insuline humaine : 13) a montré des profils de sécurité similaires entre les traitements.

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption, distribution et élimination :

La substitution de l'acide aminé proline par de l'acide aspartique en position B28 réalisée sur l'insuline aspartate réduit la tendance à la formation d'hexamères observée avec l'insuline humaine soluble. L'insuline aspartate est donc absorbée plus rapidement que l'insuline humaine soluble à partir du tissu sous-cutané.

En moyenne, le temps d'apparition de la concentration maximale est inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine soluble. Chez des patients présentant un diabète de type 1, une concentration plasmatique maximale moyenne de 492 ± 256 pmol/l a été observée 40 minutes (écart interquartile : 30–40) après injection sous-cutanée d'une dose de 0,15 unité/kg de poids corporel. Le retour aux concentrations d'insuline de départ s'est fait en 4 à 6 heures environ après l'injection. Une vitesse d'absorption légèrement plus lente a été observée chez les patients présentant un diabète de type 2, se traduisant par une C_{\max} inférieure (352 ± 240 pmol/l) et un t_{\max} retardé à 60 minutes (écart interquartile : 50–90). La variabilité intra-individuelle du temps d'apparition de la concentration maximale est significativement moins importante pour l'insuline aspartate que pour l'insuline humaine soluble ; par contre, la variabilité intra-individuelle de la C_{\max} est plus importante avec l'insuline aspartate.

Populations particulières :

Sujets âgés (≥ 65 ans) :

Les différences relatives de propriétés pharmacocinétiques entre l'insuline aspartate et l'insuline humaine soluble chez les patients âgés (65 à 83 ans, âge moyen : 70 ans) diabétiques de type 2 étaient similaires à celles observées chez les patients sains et les patients diabétiques plus jeunes. Une diminution du taux d'absorption a été observée chez les sujets âgés, induisant un t_{\max} retardé (82 minutes (écart interquartile : 60–120)), alors que la C_{\max} était similaire à celle observée chez les patients diabétiques de type 2 plus jeunes et légèrement plus basse que chez les patients diabétiques de type 1.

Insuffisance hépatique :

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline aspartate a été réalisée chez 24 sujets ayant une fonction hépatique normale à sévèrement altérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le taux d'absorption était diminué et plus variable, induisant un t_{\max} retardé de 50 min environ chez les patients ayant une fonction hépatique normale à 85 min environ chez les patients avec des troubles hépatiques modérés à sévères. L'ASC, la C_{\max} , et la CL/F étaient similaires chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée en comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale :

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline aspartate a été réalisée chez 18 sujets ayant une fonction rénale normale à sévèrement altérée. Aucun effet apparent de la clairance de la créatinine sur les valeurs de l'ASC, la C_{\max} , la CL/F et le t_{\max} de l'insuline aspartate n'a été mis en évidence. Les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère à modérée. Les patients ayant une insuffisance rénale nécessitant un traitement par dialyse n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique :

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline asparte ont été étudiées chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans) présentant un diabète de type 1. L'insuline asparte a été absorbée rapidement dans les deux groupes, avec un t_{max} équivalent à celui de l'adulte. Cependant, une variation de la C_{max} a été observée en fonction de l'âge, ce qui souligne l'importance d'un ajustement individuel de la dose de l'insuline asparte.

Données de sécurité préclinique :

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

Lors des essais *in vitro* évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline asparte s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont également montré que la dissociation de la liaison de l'insuline asparte sur le récepteur à l'insuline était identique à celle de l'insuline humaine.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Incompatibilités :

Certaines substances ajoutées à Insuline asparte Sanofi peuvent entraîner une dégradation de l'insuline asparte.

Insuline asparte Sanofi 100 unités/ml solution injectable en flacon

Ce médicament ne doit pas être dilué ou mélangé à d'autres médicaments, excepté avec les liquides de perfusion décrits dans la rubrique Posologie et mode d'administration.

Insuline asparte Sanofi 100 unités/ml solution injectable en cartouche et en stylo prérempli

Ce médicament ne doit pas être dilué ou mélangé à d'autres médicaments.

Il n'est pas recommandé de mélanger l'Insuline asparte Sanofi avec l'insuline NPH car aucune étude de compatibilité n'a été réalisée.

Durée de conservation :

Avant la première utilisation :

30 mois.

Après la première utilisation :

4 semaines.

Précautions particulières de conservation :

Insuline asparte Sanofi 100 unités/ml solution injectable en flacon :

Avant première utilisation :

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

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Après première utilisation :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Insuline asparte Sanofi 100 unités/ml solution injectable en cartouche :

Avant première utilisation :

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

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Après première utilisation :

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli :

Avant première utilisation :

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

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Après première utilisation :

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur :

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en flacon :

Flacon de verre multidose incolore de type 1 fermé avec un sertissage (aluminium), avec un couvercle détachable (polypropylène) et un bouchon en caoutchouc (caoutchouc stratifié en bromobutyle et isoprène).

Chaque flacon contient 10 ml de solution.

Disponible en boîtes de 1 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en cartouche :

Cartouche en verre incolore de type 1 avec un piston gris (caoutchouc bromobutyle), un sertissage (aluminium) et un bouchon (caoutchouc stratifié bromobutyle et isoprène). Chaque cartouche contient 3 ml de solution.

Disponible en boîtes de 5 ou 10 cartouches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli :

Cartouche en verre incolore de type 1 avec un piston gris (caoutchouc bromobutyle), un sertissage (aluminium) et un bouchon (caoutchouc stratifié bromobutyle et isoprène), scellée dans un stylo injecteur jetable (SoloStar).

Chaque stylo prérempli contient 3 ml de solution.

Disponible en boîtes de 1, 5 ou 10 stylo(s) prérempli(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution d'Insuline aspartate Sanofi doit être inspectée avant utilisation. Ce médicament ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas claire, incolore et aqueuse.

Insuline aspartate Sanofi ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

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

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en flacon :

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque flacon ne doit être utilisé que par un seul patient, même si l'aiguille a été changée.

Insuline aspartate Sanofi peut être utilisé avec une pompe à perfusion d'insuline (PSCI), comme décrit dans la rubrique Posologie et mode d'administration. Les tubulures dont le revêtement interne est en polyéthylène ont été évaluées et sont compatibles avec l'utilisation d'une pompe.

Insuline aspartate Sanofi peut être utilisé par voie intraveineuse comme décrit dans la rubrique Posologie et mode d'administration.

Une nouvelle aiguille doit toujours être utilisée pour chaque injection.

Les seringues et aiguilles ne sont pas fournies dans la boîte.

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en cartouche :

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche ne doit être utilisée que par un seul patient, même si l'aiguille a été changée.

Insuline aspartate Sanofi en cartouche doit être utilisé uniquement avec les stylos JuniorSTAR, Tactipen, AllStar ou AllStar PRO comme recommandé (Cf. Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Le stylo dans lequel la cartouche est insérée ne doit pas être conservé avec une aiguille fixée.

Une nouvelle aiguille doit toujours être utilisée pour chaque injection.

Les instructions du fabricant pour l'utilisation de chacun de ces stylos doivent être soigneusement suivies pour l'insertion de la cartouche, la fixation de l'aiguille et l'injection d'insuline.

Insuline aspartate Sanofi 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli :

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, les stylos d'insuline ne doivent pas être utilisés pour plus d'un patient, même en cas de changement d'aiguille

Le stylo prérempli ne doit pas être conservé avec une aiguille fixée.

Une nouvelle aiguille doit toujours être utilisée pour chaque injection.

Les aiguilles ne sont pas fournies dans la boîte.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX :

3400930233931 (EU/1/20/1447/006) : boîte de 1 flacon de 10 ml – 11,82 euros + honoraire de dispensation – Remb. Séc. Soc. : 65% - Collect.

3400930212042 (EU/1/20/1447/002) : boîte de 5 stylos pré-rempli SoloStar de 3 ml - 23,88 euros + honoraire de dispensation – Remb. Séc. Soc. : 65% - Collect.

3400930212028 (EU/1/20/1447/004) : boîte de 5 cartouches de 3 ml - 20,26 euros + honoraire de dispensation – Remb. Séc. Soc. : 65% - Collect.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste II

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F - 75008 Paris

France

EXPLOITANT :

sanofi-aventis France.

82 avenue Raspail – 94250 Gentilly.

Information médicale et Pharmacovigilance :

Métropole : 0 800 394 000 (Service & Appel gratuits).

DOM-TOM : 0 800 626 626 (Service & Appel gratuits).

www.sanofi.fr

SERVICE STYLOS INJECTEURS D'INSULINE : 0 800 10 52 53 (Service & Appel gratuits).

DATE DE REVISION : Décembre 2021/V1

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

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site www.sanofi.fr

Sanofi-aventis France et ses collaborateurs s'engagent :

- *à respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de remise de cadeaux et d'échantillons ainsi que les règles d'hospitalité dans le cadre des relations avec les professionnels de santé définies dans le Code de la Santé Publique et la charte.*
- *à connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé (horaires, durée, fréquence, lieu) ainsi que les conditions d'accès et de circulation au sein des différents lieux d'exercice où elles se déroulent.*
- *à présenter au professionnel de santé à sa demande, les règles de déontologie portées par la charte et la certification et à répondre à ses questions.*

Pour plus d'informations sur la politique qualité de Sanofi-aventis France en matière d'information promotionnelle et sur les règles de déontologie appliquées, vous pouvez les consulter sur le site internet sanofi.fr ou contacter l'un des numéros suivants :

- *Métropole : 0 800 394 000 (services & appels gratuits)*
- *DOM TOM : 0 800 626 626 (services & appels gratuits)*
- *Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23*

Ces numéros sont également mis à votre disposition pour tout commentaire sur la qualité de la visite médicale ; tout signalement relatif à un défaut de qualité sur l'un de nos produits ou à de la pharmacovigilance ; ou toute demande d'information médicale.

Les données personnelles utilisées pour vous communiquer le présent document (données que vous nous fournissez, données issues des bases de données professionnelles de tiers pour lesquelles Sanofi dispose de licences d'utilisation) sont traitées sous le contrôle de Sanofi-aventis France, 82 avenue Raspail, 94259 Gentilly.

Vos données personnelles sont traitées pour vous adresser des informations sur l'environnement médical de Sanofi-aventis France, les ruptures de stocks et les services et/ou produits de Sanofi-aventis France. Ces traitements s'effectuent :

- *sur la base d'obligations légales et réglementaires incombant à Sanofi notamment pour ce qui concerne l'envoi d'informations médicales ;*
- *sur la base de l'intérêt légitime de Sanofi-aventis France à vous proposer ses services et/ou produits.*

Conformément aux droits qui vous sont accordés par la loi, vous avez la possibilité :

- *d'accéder sur simple requête à vos données – en quel cas vous pouvez nous demander une copie de vos données personnelles, à moins que vos données soit mises directement à votre disposition ;*
- *de demander une rectification de vos données personnelles si ces données sont inexactes, incomplètes ou obsolètes ;*
- *d'obtenir l'effacement de vos données, dans les cas spécifiques prévus par la loi ;*
- *d'obtenir une limitation du traitement de vos données, dans les cas prévus par la loi*
- *de vous opposer au traitement de vos données, dans les cas prévues par la loi.*

Pour exercer vos droits, ou en cas de difficulté, vous pouvez obtenir tout renseignement relatif à vos données personnelles en vous adressant directement au DPO de Sanofi à cette adresse :

Privacy-Office-France@sanofi.com. *Vous avez également le droit de déposer une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).*