



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mars 2014

INSUMAN BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en flacon

B/1 flacon 5 ml (CIP : 3400934933226)

INSUMAN BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en stylo prérempli

B/5 stylos préremplis jetables OPTISET avec cartouche de 3 ml (CIP : 3400935480811)

INSUMAN COMB 15, 100 UI/ml, suspension injectable en flacon

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 3400934933745)

INSUMAN COMB 15, 100 UI/ml, suspension injectable en stylo prérempli

B/5 stylos préremplis jetables OPTISET avec cartouche de 3 ml (CIP : 3400935481290)

INSUMAN COMB 25, 100 UI/ml, suspension injectable en flacon

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 3400934934285)

INSUMAN COMB 25, 100 UI/ml, suspension injectable en stylo prérempli

B/5 stylos préremplis jetables OPTISET avec cartouche de 3 ml (CIP : 3400935481641)

INSUMAN COMB 50, 100 UI/ml, suspension injectable en flacon

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 3400934934865)

INSUMAN COMB 50, 100 UI/ml, suspension injectable en stylo prérempli

B/5 stylos préremplis jetables OPTISET avec cartouche de 3 ml (CIP : 3400935482013)

INSUMAN INFUSAT 100 UI/ml, solution injectable en cartouche

B/5 cartouches de 3,15 ml utilisables dans les pompes (CIP : 3400934935527)

INSUMAN RAPID 100 UI/ml, solution injectable en flacon

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 3400934932625)

INSUMAN RAPID 100 UI/ml, solution injectable en stylo prérempli

B/5 stylos préremplis jetables OPTISET avec cartouche de 3 ml (CIP : 3400935480460)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	insuline humaine biogénétique
-----	-------------------------------

Code ATC (2013)	INSUMAN INFUSAT, INSUMAN RAPID A10AB01 (insulines et analogues pour injection d'action rapide) INSUMAN BASAL A10AC01 (insulines et analogues d'action pour injection d'action intermédiaire) INSUMAN COMB A10AD01 (insulines et analogues d'action pour injection d'action intermédiaire, début d'action rapide)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline. Insuman Rapid (en flacon) est également adapté au traitement du coma hyperglycémique et de l'acidocétose, de même que lorsque l'on cherche à atteindre un équilibre pré, per et post-opératoire chez des patients diabétiques.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (Procédure centralisée) : - 11 novembre 1998 pour les formes flacon et cartouche - 20 mars 2000 pour les formes en stylos préremplis Rectificatifs d'AMM : précisions apportées à la rubrique « Mises en gardes et précautions d'emploi » suite à décisions européennes
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	Année 2013	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A10	Médicaments du diabète
	A10A	Insulines et analogues
	INSUMAN RAPID, INSUMAN INFUSAT	
	A10AB	Insulines et analogues pour injection d'action rapide
	A10AB01	Insuline humaine
	INSUMAN BASAL	
	A10AC	Insulines et analogues pour injection d'action intermédiaire
	A10AC01	Insuline humaine
	INSUMAN COMB	
	A10AD	Insulines et analogues pour injection d'action intermédiaire, début d'action rapide
	A10AD01	Insuline humaine

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22 septembre 2007 (JO du 13/03/2009).

Dans son avis précédent (12 septembre 2007), la Commission, tenant compte des données acquises de la science et des recommandations officielles, avait considéré que le service médical rendu par les spécialités INSUMAN restait important dans les indications de l'A.M.M.

Aussi, les laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE sollicitent leur renouvellement d'inscription dans les mêmes conditions.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, **le RCP a été modifié en 2009 et 2011** par décision européenne et la rubrique « 4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi » a été précisée (Cf. 04.2 Tolérance/Effets indésirables). **De nouvelles modifications ont été apportées en date du 20 avril 2012** dans le cadre d'une procédure d'harmonisation européenne du RCP (Cf. Annexe). Ces modifications ont consisté en une harmonisation des traductions et de la mise en forme et concernent les rubriques suivantes :

- « 4.2 Posologies et mode d'administration »,
- « 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement »,
- « 4.8 Effets indésirables ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline.**

Insuman Rapid (en flacon) est également adapté au traitement du coma hyperglycémique et de l'acidocétose, de même que lorsque l'on cherche à atteindre un équilibre pré, per et post-opératoire chez des patients diabétiques. »

03.2 Posologie

L'objectif glycémique, les préparations d'insuline à utiliser et la posologie de l'insuline (doses et horaires d'administration) doivent être déterminés pour chaque individu et adaptés au régime alimentaire, à l'activité physique et au mode de vie du patient.

Doses quotidiennes et horaires d'administration

Il n'existe aucune règle fixe concernant la posologie de l'insuline. Cependant, les besoins moyens en insuline sont souvent de l'ordre de 0,5 à 1,0 UI par kilo de poids corporel par jour. Les besoins métaboliques de base représentent 40 à 60 % du total des besoins quotidiens.

- Insuman Rapid est injecté par voie sous-cutanée 15 à 20 minutes avant un repas.
- Insuman Basal est injecté par voie sous-cutanée 45 à 60 minutes avant un repas.
- Insuman Comb 15 est injecté par voie sous-cutanée 30 à 45 minutes avant un repas.
- Insuman Comb 25 est injecté par voie sous-cutanée 30 à 45 minutes avant un repas.
- Insuman Comb 50 est injecté par voie sous-cutanée 20 à 30 minutes avant un repas.
- Insuman Infusat : environ 40 à 60 % de la dose quotidienne sont administrés selon le débit de base, le reste étant administré sous forme de bolus d'insuline injectés avant les repas.

Optiset délivre une dose unitaire allant de 2 UI jusqu'à un maximum de 40 UI.

Dans le traitement d'une hyperglycémie sévère ou de l'acidocétose en particulier, l'administration d'insuline fait partie de prescriptions thérapeutiques complexes qui comprennent les mesures pour prévenir les complications sévères possibles en cas de diminution relativement rapide de la glycémie. Ces prescriptions exigent une surveillance étroite (de l'équilibre métabolique, l'équilibre acidobasique et des électrolytes, des paramètres vitaux etc.) en unité de soins intensifs ou dispositions similaires.

Ajustement posologique ultérieur

Une amélioration de l'équilibre métabolique peut conduire à une sensibilité accrue à l'insuline, et donc à une réduction des besoins en insuline. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de :

- modification du poids corporel du patient,
- modification du mode de vie du patient,
- toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (Cf. rubrique 4.4 du RCP).

Populations particulières

Population âgée (≥ 65 ans)

Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques sévères, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. »

Modalités d'administration

Cf Rubrique 4.2 du RCP.

Il est à noter que :

- Insuman Rapid est administré par voie sous-cutanée et peut également être administré par voie intraveineuse ; Insuman Rapid ne doit pas être utilisé dans les pompes à insuline externes ou implantées, ni dans les pompes péristaltiques équipées de sondes en silicone.
- Insuman Basal, Insuman Comb 15, 25 et 50 sont administrés par voie sous-cutanée et ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse et être utilisés ni dans les pompes de perfusion, ni dans les pompes à insuline externes ou implantées.
- Insuman Infusat ne doit pas être utilisé dans les pompes péristaltiques équipées de sondes en silicone. Insuman Infusat peut être perfusé par voie sous-cutanée. Il est conçu pour être administré au moyen du système de perfusion Hoechst Infusor ou des pompes à insuline H-Tron. Il peut aussi être utilisé avec d'autres pompes à insuline dont la compatibilité avec cette insuline a été démontrée (voir le manuel de l'utilisateur de la pompe). Seuls les cathéters en tétrafluoroéthylène ou en polyéthylène doivent être utilisés. Insuman Infusat ne doit pas être utilisé dans des pompes péristaltiques équipées de sondes en silicone.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

Aucune donnée postérieure à la dernière évaluation par la Commission de la transparence n'a été retrouvée dans la littérature.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 22 février 2006 au 21 février 2012). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

Depuis le précédent avis rendu par la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées concernant la rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » précisant notamment les recommandations lors du passage d'une insuline à une autre, l'association avec la pioglitazone (dont l'AMM a été suspendue depuis), ainsi que le risque d'erreurs médicamenteuses.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2013), il a été observé 1150 prescriptions pour INSUMAN BASAL, 2811 pour INSUMAN COMB et 8836 pour INSUMAN RAPID. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2 ont été prises en compte^{1,2,3,4,5,6,7,8}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis de la CT du 12 septembre 2007), la place des spécialités INSUMAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Dans la prise en charge du diabète de type 1, l'insulinothérapie est le traitement de première intention et doit être instaurée le plus précocement.

D'après les recommandations de la HAS de 2013⁴, l'objectif glycémique des patients ayant un diabète de type 2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie : la cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %. Il s'avère qu'une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en première intention ou, en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémisants (en cas de contre-indications à ces deux molécules, le répaglinide ou les inhibiteurs des alphaglucosidases sont recommandés).

En cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou un taux d'HbA1c supérieur à 10 %, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec la monothérapie, une bithérapie est recommandée associant metformine et sulfamides hypoglycémisants en première intention. L'association d'une insuline avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants peut être proposée si, de façon concomitante :

- il existe des contre-indications à l'une de ces molécules,
- l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c,
- la prise de poids sous insuline n'est pas une situation préoccupante.

L'instauration de l'insulinothérapie est recommandée en cas d'échec de la monothérapie sous répaglinide ou inhibiteurs des alphaglucosidases.

En cas d'échec de la bithérapie par metformine/sulfamides hypoglycémisants, le passage à une trithérapie est recommandé. La trithérapie peut inclure une insuline si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c (après bithérapie), ou si une trithérapie orale incluant metformine et sulfamides hypoglycémisants a échoué, et à la condition qu'une prise de poids sous insuline ne constitue pas une situation préoccupante.

L'instauration d'une insulinothérapie doit être accompagnée et idéalement précédée d'une autosurveillance glycémique. L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules.

¹ National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2009. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87.

² Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52:17-30.

³ Inzucchi S et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79

⁴ Haute Autorité de Santé. Recommandations 2013. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2.

⁵ National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2004. Type 1 diabetes : diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. Updated in 2010. Clinical guideline 15.

⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

⁷ Haute Autorité de Santé. Guide – Affection Longue Durée 2007. Diabète de type 1 de l'enfant et l'adolescent.

⁸ Haute Autorité de Santé. Guide – Affection Longue Durée 2007. Diabète de type 1 de l'adulte.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 12 septembre 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le diabète, de type 1 et de type 2, est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▀ Les spécialités INSUMAN entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements recommandés dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités INSUMAN reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ANNEXE

Modifications majeures du RCP au 20 avril 2012

TOUTES FORMES/DOSAGES

RCP du 05/09/2011	RCP du 20/04/2012
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline. Insuman Rapid est également adapté au traitement du coma hyperglycémique et de l'acidocétose, de même que lorsque l'on cherche à atteindre un équilibre pré-, per- et post-opératoire chez des patients diabétiques.	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline. Insuman Rapid est également adapté au traitement du coma hyperglycémique et de l'acidocétose, de même que lorsque l'on cherche à atteindre un équilibre pré-, per- et post-opératoire chez des patients diabétiques.
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
<u>Posologie</u> L'objectif glycémique, les préparations d'insuline à utiliser et la posologie de l'insuline (doses et horaires d'administration) doivent être déterminés pour chaque individu et adaptés au régime alimentaire, à l'activité physique et au mode de vie du patient.	<u>Posologie</u> L'objectif glycémique, les préparations d'insuline à utiliser et la posologie de l'insuline (doses et horaires d'administration) doivent être déterminés pour chaque individu et adaptés au régime alimentaire, à l'activité physique et au mode de vie du patient.
<u>Doses quotidiennes et horaires d'administration</u> Il n'existe aucune règle fixe concernant la posologie de l'insuline. Cependant, les besoins moyens en insuline sont souvent de l'ordre de 0,5 à 1,0 UI par kilo de poids corporel par jour. Les besoins métaboliques de base représentent 40 à 60 % du total des besoins quotidiens. Insuman Rapid est injecté par voie sous-cutanée 15 à 20 minutes avant un repas.	<u>Doses quotidiennes et horaires d'administration</u> Il n'existe aucune règle fixe concernant la posologie de l'insuline. Cependant, les besoins moyens en insuline sont souvent de l'ordre de 0,5 à 1,0 UI par kilo de poids corporel par jour. Les besoins métaboliques de base représentent 40 à 60 % du total des besoins quotidiens. Insuman Rapid est injecté par voie sous-cutanée 15 à 20 minutes avant un repas.
Dans le traitement d'une hyperglycémie sévère ou de l'acidocétose en particulier, l'administration d'insuline fait partie de prescriptions thérapeutiques complexes qui comprennent les mesures pour prévenir les complications sévères possibles en cas de diminution relativement rapide de la glycémie. Ces prescriptions exigent une surveillance étroite (de l'équilibre métabolique, l'équilibre acidobasique et des électrolytes, des paramètres vitaux etc.) en unité de soins intensifs ou dispositions similaires.	Dans le traitement d'une hyperglycémie sévère ou de l'acidocétose en particulier, l'administration d'insuline fait partie de prescriptions thérapeutiques complexes qui comprennent les mesures pour prévenir les complications sévères possibles en cas de diminution relativement rapide de la glycémie. Ces prescriptions exigent une surveillance étroite (de l'équilibre métabolique, l'équilibre acidobasique et des électrolytes, des paramètres vitaux etc.) en unité de soins intensifs ou dispositions similaires.
<u>Ajustement posologique ultérieur</u>	<u>Ajustement posologique ultérieur</u>

Une amélioration de l'équilibre métabolique peut conduire à une sensibilité accrue à l'insuline, et donc à une réduction des besoins en insuline. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de :

- modification du poids corporel du patient,
- modification du mode de vie du patient,
- toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (voir rubrique 4.4).

Utilisation chez certains types de patients

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les personnes âgées, les besoins en insuline peuvent être diminués (voir rubrique 4.4)

Administration

Insuman Rapid contient 100 UI d'insuline par mL de solution. Seules les seringues d'injection prévues pour cette concentration d'insuline (100 UI/ml) doivent être utilisées. Les seringues d'injection ne doivent contenir aucun autre médicament ni résidu (par exemple des traces d'héparine).

Insuman Rapid est administré par voie sous-cutanée.

L'absorption de l'insuline, et donc l'effet hypoglycémiant d'une dose donnée, peut varier d'un site d'injection à un autre (par exemple la paroi abdominale par rapport à la cuisse). Dans une même zone d'injection, on doit effectuer une rotation des sites d'injection d'une dose à l'autre.

Insuman Rapid peut également être administré par voie intraveineuse.

Une amélioration de l'équilibre métabolique peut conduire à une sensibilité accrue à l'insuline, et donc à une réduction des besoins en insuline. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de :

- modification du poids corporel du patient,
- modification du mode de vie du patient,
- toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (voir rubrique 4.4).

Utilisation chez certains types de patients

~~En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les personnes âgées, les besoins en insuline peuvent être diminués (voir rubrique 4.4)~~

Populations particulières

Population âgée (≥ 65 ans)

Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques sévères, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglycogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Administration – Mode d'administration

Insuman Rapid ne doit pas être utilisé dans les pompes à insuline externes ou implantées, ni dans les pompes péristaltiques équipées de sondes en silicone.

~~Insuman Rapid contient 100 UI d'insuline par mL de solution.~~ Seules les seringues d'injection prévues pour cette concentration d'insuline (100 UI/ml) doivent être utilisées. Les seringues d'injection ne doivent contenir aucun autre médicament ni résidu (par exemple des traces d'héparine).

Insuman Rapid est administré par voie sous-cutanée.

L'absorption de l'insuline, et donc l'effet hypoglycémiant d'une dose donnée, peut varier d'un site d'injection à un autre (par exemple la paroi abdominale

L'insulinothérapie intraveineuse doit généralement être instaurée en unité de soins intensifs ou sous des conditions de surveillance et de traitement comparables. Pour plus de détails sur la manipulation, voir rubrique 6.6	par rapport à la cuisse). Dans une même zone d'injection, on doit effectuer une rotation des sites d'injection d'une dose à l'autre. Insuman Rapid peut également être administré par voie intraveineuse. L'insulinothérapie intraveineuse doit généralement être instaurée en unité de soins intensifs ou sous des conditions de surveillance et de traitement comparables (voir « Doses quotidiennes et horaires d'administration »). Pour plus de détails sur la manipulation, voir rubrique 6.6
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Les patients présentant une hypersensibilité à Insuman Rapid et pour qui il n'existe pas de préparation mieux tolérée ne doivent poursuivre le traitement que sous surveillance médicale stricte et – si nécessaire - en association avec un traitement antiallergique. Chez les patients présentant une allergie à l'insuline d'origine animale, il est recommandé de procéder à des tests intradermiques avant de passer à Insuman Rapid, en raison de la possibilité de réactions immunologiques croisées. En cas d'insuffisance rénale, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une diminution du métabolisme de l'insuline. Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline. En cas d'insuffisance hépatique sévère, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglycogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit, les sites d'injection et la technique d'injection appropriée et l'ensemble des autres facteurs pertinents, avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Les patients présentant une hypersensibilité à Insuman Rapid et pour qui il n'existe pas de préparation mieux tolérée ne doivent poursuivre le traitement que sous surveillance médicale stricte et – si nécessaire - en association avec un traitement antiallergique. Chez les patients présentant une allergie à l'insuline d'origine animale, il est recommandé de procéder à des tests intradermiques avant de passer à Insuman Rapid, en raison de la possibilité de réactions immunologiques croisées. En cas d'insuffisance rénale, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une diminution du métabolisme de l'insuline. Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline. En cas d'insuffisance hépatique sévère, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglycogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit, les sites d'injection et la technique d'injection appropriée et l'ensemble des autres facteurs pertinents, avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.
4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Pour l'insuline humaine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. L'insuline ne traverse pas la barrière	4.6 Fécondité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Pour l'insuline humaine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. L'insuline ne traverse pas la barrière

placentaire. Insuman Rapid ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. En cas de diabète préexistant ou de diabète gravidique, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant les deuxième et troisième trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de l'équilibre glycémique est indispensable. <u>Allaitement</u> Aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité. Insuman Rapid peut être utilisé au cours de l'allaitement. Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.	placentaire. Insuman Rapid ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. En cas de diabète préexistant ou de diabète gravidique, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant les deuxième et troisième trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de l'équilibre glycémique est indispensable. <u>Allaitement</u> Aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité. Insuman Rapid peut être utilisé au cours de l'allaitement. Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement. <u>Fécondité</u> Il n'existe pas de données cliniques ou animales disponibles sur l'effet de l'insuline humaine sur la fécondité masculine ou féminine.
4.8 Effets indésirables Une hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquent de toute insulinothérapie, peut survenir si les doses d'insuline sont supérieures aux besoins. Dans les essais cliniques et pendant l'utilisation depuis la mise sur le marché, la fréquence varie en fonction de la population de patients et de la posologie. Ainsi, il n'est pas possible de présenter de fréquence spécifique. Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital. Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de réaction adrénurgique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénurgique compensatrice et ses symptômes sont marqués.	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de tolérance</u> Une hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquent de toute insulinothérapie, peut survenir si les doses d'insuline sont supérieures aux besoins. Dans les études cliniques et pendant l'utilisation depuis la mise sur le marché, la fréquence varie en fonction de la population de patients et de la posologie. Ainsi, il n'est pas possible de présenter de fréquence spécifique. Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital. Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de réaction adrénurgique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénurgique compensatrice et ses symptômes sont marqués. <u>Tableau reprenant la liste des effets indésirables</u> Les effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques,

Les effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques, sont listés ci-dessous par classe de système-organe et par ordre d'incidence décroissante : 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 fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par ordre d'incidence décroissante : 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	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Choc	Réactions évoquant une hypersensibilité immédiate (hypotension, œdème de Quincke, bronchospasme, réactions cutanées généralisées) ; anticorps anti-insuline
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Œdème		Hypoglycémie ; rétention sodée
Affections oculaires			Rétinopathie proliférante ; rétinopathie diabétique ; altération de la vision
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Lipodystrophie
Troubles généraux et	Réactions au site d'injection	Urticaire au site d'injection	Inflammation au site d'injection ;

--	---

<i>Affections oculaires</i> Fréquence indéterminée : rétinopathie proliférante, rétinopathie diabétique, altération de la vision. Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une atteinte temporaire de la turgescence et de l'index de réfraction du cristallin. Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique. <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquence indéterminée : lipodystrophie Comme avec toute insulinothérapie, une lipodystrophie peut 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. <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Fréquent : réactions au site d'injection Peu fréquent : urticaire au site d'injection Fréquence indéterminée : inflammation au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, prurit au site d'injection, érythème au site d'injection. La plupart des réactions mineures aux insulines au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.	insulinothérapie intensive. <i>Affections oculaires</i> Fréquence indéterminée : rétinopathie proliférante, rétinopathie diabétique, altération de la vision. Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une atteinte temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin. Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique. <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquence indéterminée : lipodystrophie Comme avec toute insulinothérapie, Une lipodystrophie peut 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. <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Fréquent : réactions au site d'injection Peu fréquent : urticaire au site d'injection Fréquence indéterminée : inflammation au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, prurit au site d'injection, érythème au site d'injection. La plupart des réactions mineures aux insulines au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.
---	---