

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BASAGLAR^{MC}

Insuline glargine (source ADNr)
Solution pour injection à 100 unités/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antidiabétique
Code ATC : A10AE04

Analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée

© ELI LILLY CANADA INC.
3650, avenue Danforth
Scarborough (Ontario)
M1N 2E8

Date d'approbation :
17 février 2017

N° de contrôle de la présentation : 200289

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	25
SURDOSAGE.....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	33
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
ESSAIS CLINIQUES.....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	45
TOXICOLOGIE	45
RÉFÉRENCES	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	52

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BASAGLAR^{MC}

Insuline glargine (source ADNr)

Antidiabétique

Analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Sous-cutanée	Solution pour injection à 100 unités/mL	Glycérine, <i>m</i> -crésol, oxyde de zinc, eau pour injection. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

DESCRIPTION

BASAGLAR^{MC} (insuline glargine [source ADNr] injectable) est un analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée destiné à l'administration parentérale comme agent hypoglycémiant. BASAGLAR est obtenu par recombinaison de l'ADN à partir d'une souche de laboratoire d'*Escherichia coli* (K12) non pathogène.

L'insuline glargine diffère de l'insuline humaine naturelle par la substitution de l'acide aminé asparagine par une glycine à la position 21 de la chaîne A et par l'ajout de deux arginines à la partie terminale C de la chaîne B (voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Substance médicamenteuse).

La similitude entre le produit biologique ultérieur (PBU) – BASAGLAR – et le produit de référence – Lantus[®] (insuline glargine) – a été établie conformément aux *Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La comparabilité de BASAGLAR et du produit de référence a été établie d'après des études comparant la chimie et la fabrication de ces deux produits, des études comparatives non cliniques, des études comparatives de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ainsi que des essais cliniques. Les études comparatives de pharmacocinétique et de pharmacodynamie et les essais cliniques ont été menés chez des volontaires en bonne santé et chez des patients adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2. L'indication pour les cas pédiatriques de diabète de type 1 (enfants de plus de 6 ans) a été approuvée en raison de la similitude démontrée entre BASAGLAR et le produit de référence au chapitre de la qualité du produit, de son mode d'action, de son profil d'innocuité, de son schéma posologique et de la physiopathologie de la maladie, de même qu'en raison de l'expérience clinique acquise avec le produit de référence.

BASAGLAR (insuline glargine [source ADNr] injectable) est un analogue recombiné de l'insuline humaine pour administration unique quotidienne par voie sous-cutanée indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 qui doivent prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur hyperglycémie.

BASAGLAR est aussi indiqué dans le traitement des enfants (de plus de 6 ans) atteints de diabète de type 1 qui doivent prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur hyperglycémie.

CONTRE-INDICATIONS

BASAGLAR est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'insuline glargine, à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant du contenant. Pour la liste complète des excipients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant de l'insuline, y compris BASAGLAR (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). Comme pour toute insuline, le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique peut varier selon le type de préparation d'insuline. La surveillance de la glycémie est recommandée chez tous les patients diabétiques.

Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, un coma ou la mort.

Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale.

BASAGLAR ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire ni à l'aide d'une pompe à insuline. La durée d'action prolongée de l'insuline glargine dépend de son injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose habituellement injectée par voie sous-cutanée pourrait provoquer une hypoglycémie grave.

BASAGLAR ne doit pas être mélangé avec une autre insuline ni dilué dans une autre solution. La dilution de BASAGLAR ou son mélange avec un autre produit peuvent rendre la solution trouble et modifier de façon imprévisible la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (p. ex., début d'action, temps écoulé avant l'obtention de l'effet maximal) de BASAGLAR ou de l'insuline avec laquelle il a été mélangé (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La solution BASAGLAR ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la cartouche (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Généralités

Comme pour toute préparation d'insuline, l'action de BASAGLAR en fonction du temps écoulé après son administration peut varier d'une personne à une autre ou chez une même personne à différents moments; sa vitesse d'absorption dépend de l'apport sanguin, de la température et de l'activité physique.

L'hypokaliémie fait partie des effets indésirables possibles de toutes les insulines, en particulier lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse. Cependant, BASAGLAR ne doit pas être administré par voie intraveineuse (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). À défaut d'être traitée, l'hypokaliémie peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire, voire la mort. Cet effet indésirable clinique possible est plus susceptible de survenir chez les patients qui prennent des hypokaliémifiants ou qui subissent une perte de potassium attribuable à d'autres causes (p. ex., la diarrhée).

Les besoins en insuline peuvent varier en présence de stress ou d'une maladie concomitante, surtout si elle s'accompagne d'une infection ou de fièvre.

L'insuline peut causer une rétention sodique et de l'œdème, en particulier chez les patients dont l'équilibre métabolique, auparavant mal maîtrisé, s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive.

Les patients ayant acquis des anticorps anti-insuline humaine peuvent présenter une hypersensibilité à d'autres insulines, d'où un risque d'hypoglycémie et/ou de réactivité croisée.

Les thiazolidinédiones (TZD), seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline), peuvent causer une insuffisance cardiaque et de l'œdème. L'association d'une TZD et d'une insuline n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Il convient de consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS des monographies respectives des TZD dans les cas où l'utilisation de ces médicaments en association avec de l'insuline, y compris BASAGLAR, est envisagée.

Pour éviter la transmission de maladies, la cartouche ou la seringue préremplie ne doivent être utilisées que par une seule personne.

Des erreurs impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à courte durée d'action, plutôt que de l'insuline glargine, ont été signalées. Afin d'éviter de telles erreurs, il faut aviser les patients de toujours vérifier le nom de l'insuline figurant sur l'étiquette du produit avant chaque injection (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

Comme c'est le cas avec toute autre préparation d'insuline, l'administration de BASAGLAR peut entraîner des réactions hypoglycémiques, surtout au début du traitement. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des insulines (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Elle peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline (voir la section SURDOSAGE). Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent différer, ou encore être moins prononcés ou carrément absents dans certains cas, par exemple chez les patients dont l'équilibre glycémique s'est grandement amélioré, les patients âgés, les patients présentant une neuropathie autonome, les patients dont l'hypoglycémie apparaît graduellement, les patients diabétiques de longue date, les patients souffrant de maladie mentale ou les patients qui suivent un traitement concomitant par certains autres médicaments, comme des bêtabloquants.

L'hypoglycémie peut survenir après l'ingestion d'autres substances, notamment l'alcool, les médicaments contre les troubles psychiatriques, les drogues illicites et les contraceptifs sous forme de comprimés, de solutions injectables et de timbres (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). De telles situations peuvent entraîner une hypoglycémie grave (et possiblement une perte de conscience) sans que le patient en perçoive les signes au préalable.

Le moment où l'hypoglycémie se manifeste dépend du profil d'activité des insulines administrées et peut donc varier si l'on modifie le traitement ou l'horaire d'administration du médicament.

Comme avec toute autre insuline, les épisodes hypoglycémiques graves ou prolongés, surtout lorsqu'ils sont récurrents, peuvent entraîner des lésions neurologiques, une perte de conscience, un coma ou la mort (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). La survenue d'épisodes hypoglycémiques graves a été observée dans le cadre des essais cliniques portant sur l'insuline, y compris l'insuline glargine.

Comme avec toute autre insuline, il convient de faire preuve d'une prudence accrue (y compris resserrer la surveillance glycémique) chez les patients davantage exposés aux séquelles cliniques graves d'un épisode d'hypoglycémie.

Dans une étude clinique portant sur le produit de référence (Lantus[®]), les symptômes d'hypoglycémie ou les réponses des hormones de contre-régulation se sont révélés comparables après l'injection intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine régulière chez des sujets en bonne santé et chez des patients adultes atteints de diabète de type 1.

Les épisodes d'hypoglycémie survenant à la suite d'un traitement par une préparation d'insuline comme BASAGLAR sont généralement d'intensité légère et faciles à corriger. Des changements apportés à l'insulinothérapie ou au mode de vie (p. ex., alimentation particulière, saut de repas, exercice/activité physique) peuvent nécessiter un ajustement posologique visant à prévenir l'hypoglycémie. La surveillance glycémique est recommandée chez tous les patients diabétiques.

Il faut demander aux patients diabétiques de toujours avoir sous la main une réserve de sucre rapidement assimilable (environ 15 g de glucose) en vue de contrer la progression d'une éventuelle réaction hypoglycémique (voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

L'effet prolongé de BASAGLAR après son administration par voie sous-cutanée pourrait retarder le rétablissement à la suite d'un épisode d'hypoglycémie. Chez les patients qui passent d'un traitement biquotidien par une insuline NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) à un traitement unique par BASAGLAR, la dose initiale de BASAGLAR recommandée équivaut à 80 % de la dose totale de cette insuline NPH. La réduction de la dose vise à limiter le risque d'hypoglycémie.

Hyperglycémie

L'administration d'une dose trop faible d'insuline ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peuvent entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. Une réaction hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, un coma ou la mort.

Système immunitaire

Réactions au point d'injection et réactions allergiques locales

Comme avec toute autre insulinothérapie, une lipodystrophie peut survenir au point d'injection et retarder l'absorption de l'insuline. L'insulinothérapie peut occasionner d'autres réactions au point d'injection, notamment une rougeur, une douleur, des démangeaisons, de l'urticaire, de l'enflure et de l'inflammation. La rotation des points d'injection dans une même région peut aider à limiter ou à prévenir ces réactions. En général, les réactions mineures à l'insuline se résorbent en

quelques jours ou en quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'insuline est mal administrée (présence de substances irritantes dans le nettoyant pour la peau ou mauvaise technique d'injection) ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un des excipients.

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaissement du tissu cutané). Il faut recommander aux patients de consulter leur médecin s'ils remarquent de telles réactions.

Une douleur au point d'injection a été signalée plus souvent chez les utilisateurs du produit de référence (Lantus®) que chez les patients traités par une insuline humaine NPH (2,7 % après l'injection d'insuline glargine vs 0,7 % après l'injection d'insuline humaine NPH). La douleur au point d'injection était généralement légère et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. D'autres réactions au point d'injection possiblement liées au traitement sont survenues à une fréquence semblable chez les patients traités par l'insuline glargine et chez ceux traités par une insuline humaine NPH.

Réactions allergiques généralisées

Les réactions allergiques immédiates sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à l'un des excipients peuvent prendre la forme de réactions cutanées généralisées, d'un œdème de Quincke, d'un bronchospasme, d'une hypotension, d'une réaction ou d'un choc anaphylactique et mettre la vie du patient en danger (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Production d'anticorps

L'administration d'insuline peut déclencher la production d'anticorps anti-insuline. Au cours des essais cliniques portant sur le produit de référence (Lantus®), une réactivité croisée des anticorps anti-insuline humaine et anti-insuline glargine a été observée dans les groupes de traitement par l'insuline humaine NPH et par l'insuline glargine; les pourcentages d'augmentation et de diminution des titres se sont avérés semblables dans les deux groupes. Aucune corrélation entre les augmentations ou les diminutions des titres de ces anticorps et les changements dans le taux d'HbA_{1c} ou les besoins totaux en insuline n'a été établie dans l'un ou l'autre groupe de traitement. En théorie, la présence de tels anticorps anti-insuline pourrait nécessiter un ajustement de la dose d'insuline visant à corriger la tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie, mais aucun ajustement de cette nature n'a été relevé lors de l'examen des données d'essais cliniques et de pharmacovigilance disponibles sur Lantus®.

Affections intercurrentes

Les besoins en insuline peuvent être modifiés par la présence d'affections intercurrentes telles qu'une infection ou une maladie, des troubles émotionnels ou le stress.

Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique

Bien qu'aucune étude n'ait été menée chez des patients diabétiques souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, les besoins en insuline BASAGLAR pourraient être moindres en raison de la capacité réduite à réaliser la gluconéogenèse et de l'atténuation du métabolisme insulinique chez

ces patients (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières). Une surveillance glycémique étroite et des ajustements de la dose d'insuline ou des analogues de l'insuline, y compris BASAGLAR, pourraient être nécessaires chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique ou rénal.

Rétinopathie

Une variation marquée de l'équilibre glycémique peut causer un déficit visuel passager par suite d'une altération temporaire de l'équilibre des fluides oculaires et de l'indice de réfraction du cristallin.

Le maintien de l'équilibre glycémique à long terme réduit le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Cependant, comme c'est le cas pour toute autre insulinothérapie, l'intensification du traitement et l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique peuvent être associées à une aggravation passagère de la rétinopathie diabétique. Chez les patients atteints de rétinopathie proliférative, particulièrement si elle n'est pas traitée par photocoagulation, des épisodes d'hypoglycémie grave peuvent entraîner une amaurose momentanée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles oculaires).

Changement d'insuline

Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Un ajustement posologique peut s'imposer si la teneur, l'horaire d'administration, la marque (fabricant), le type (p. ex., insuline régulière, NPH ou analogues de l'insuline), la source (animale, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné vs origine animale) de l'insuline vient à changer. Il pourrait aussi être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique oral pris en concomitance.

Comme c'est le cas avec toutes les insulines, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou carrément absents chez un patient qui passe d'une autre insuline à BASAGLAR. L'effet prolongé de BASAGLAR après son administration par voie sous-cutanée pourrait retarder le rétablissement à la suite d'un épisode d'hypoglycémie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Femmes enceintes

Effets tératogènes :

Il n'y a pas de données d'études cliniques contrôlées portant sur l'exposition de femmes enceintes à l'insuline glargine. Les données de pharmacovigilance sur le produit de référence (Lantus[®]) utilisé chez des femmes enceintes (plus de 1000 issues de grossesse) ne font état d'aucun signalement d'effets indésirables de l'insuline glargine chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né.

Les données issues d'études menées chez des animaux n'indiquent aucun effet toxique du produit de référence (Lantus[®]) sur la reproduction (voir la PARTIE II : TOXICOLOGIE, Effets toxiques sur la reproduction et altération de la fertilité).

Il est essentiel que les patientes diabétiques ou qui ont des antécédents de diabète gestationnel maintiennent un bon équilibre métabolique tout au long de leur grossesse afin d'éviter les issues indésirables associées à l'hyperglycémie.

Les besoins en insuline peuvent diminuer pendant le premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant les deuxième et troisième trimestres. Tout de suite après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance étroite de la glycémie est donc essentielle.

Il convient de demander aux patientes diabétiques qui deviennent enceintes ou qui envisagent de le devenir d'en informer leur médecin.

Femmes qui allaitent

On ignore si l'insuline glargine est excrétée en quantité importante dans le lait maternel. De nombreux médicaments, y compris l'insuline humaine, sont excrétés dans le lait maternel. Aucune étude rigoureuse et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes durant l'allaitement. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque BASAGLAR est administré à une femme qui allaite. La dose d'insuline et le régime alimentaire pourraient devoir être modifiés chez ces patientes.

Enfants (> 6 ans) :

BASAGLAR peut être utilisé chez les enfants âgés de plus de 6 ans atteints de diabète de type 1 étant donné que l'innocuité et l'efficacité du produit de référence (Lantus®) ont été démontrées chez ces derniers (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières et INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Personnes âgées (> 65 ans)

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées comparant le produit de référence (Lantus®) à l'insuline humaine NPH, 593 des 3890 patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 étaient âgés de 65 ans ou plus. La seule différence notée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité chez les patients de ce sous-groupe par rapport à l'ensemble des patients participant aux études a été une hausse prévisible de la fréquence des événements cardiovasculaires tant sous insuline glargine que sous insuline humaine NPH.

Dans une étude clinique menée chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par BASAGLAR ou par Lantus®, chacun administré en association avec des agents oraux dans un environnement d'essai clinique contrôlé, 29,8 % de tous les participants avaient 65 ans et plus, tandis que 5,6 % avaient 75 ans et plus. En général, aucune différence n'a été observée au chapitre de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes pendant cette étude de 24 semaines. Les comptes rendus d'expérience clinique provenant d'autres sources ne font état d'aucune différence entre les patients âgés et les patients plus jeunes au chapitre de la réponse au traitement, mais une plus grande sensibilité chez certains patients plus âgés ne peut être exclue. En tout état de cause, la prudence est de rigueur lorsque BASAGLAR est administré à des patients âgés.

Chez les patients diabétiques âgés, il convient d'établir avec prudence la dose de départ, les paliers d'augmentation et la dose d'entretien en vue d'éviter les réactions hypoglycémiques.

L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez les personnes âgées (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). Au sein de cette population, la détérioration progressive de la fonction rénale peut entraîner une diminution constante des besoins en insuline. Une surveillance glycémique étroite et l'ajustement de la dose d'insuline ou des analogues de l'insuline, y compris BASAGLAR, pourraient être nécessaires (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique).

Autres considérations

La présence d'affections telles que l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie ou un phéochromocytome peut compliquer la maîtrise du diabète.

Stylos-injecteurs réutilisables devant être utilisés avec la cartouche BASAGLAR

La cartouche BASAGLAR ne doit être utilisée qu'avec les stylos-injecteurs suivants :

- HumaPen[®] Savvio^{MC}, qui permet d'administrer BASAGLAR par paliers de 1 unité;
- HumaPen Luxura[®] HD, qui permet d'administrer BASAGLAR par paliers de 0,5 unité;
- HumaPen Luxura[®], qui permet d'administrer BASAGLAR par paliers de 1 unité;
- HumaPen Memoir[®], qui permet d'administrer BASAGLAR par paliers de 1 unité.

Cette cartouche ne doit pas être utilisée avec d'autres stylos-injecteurs réutilisables, car l'exactitude de la dose administrée n'a été établie qu'avec les stylos énumérés.

Risques d'accident

La capacité de concentration ou de réaction du patient peut être altérée en cas d'hypoglycémie, d'hyperglycémie ou, par exemple, à la suite d'un trouble visuel. Dans les circonstances où cette capacité s'avère particulièrement importante (p. ex., quand il faut conduire un véhicule automobile ou faire fonctionner une machine), cela peut constituer un risque.

Il faut recommander aux patients de prendre les précautions nécessaires pour éviter une réaction hypoglycémique pendant qu'ils conduisent. Cela est particulièrement important chez les patients qui ont peu ou qui n'ont pas conscience des symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie ou qui sont sujets à de fréquents épisodes d'hypoglycémie. Dans de telles circonstances, il faut se demander s'il est approprié de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament – études sur BASAGLAR

Diabète de type 1 ou de type 2 chez l'adulte

Deux essais cliniques de phase 3 ont été réalisés en vue de comparer l'innocuité et l'efficacité de BASAGLAR à celles de Lantus[®] (insuline glargine) : l'étude ABEB, menée chez des patients atteints de diabète de type 1, et l'étude ABEC, menée chez des patients atteints de diabète de type 2. Au total, 1291 patients répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement ont reçu

au moins une dose de médicament à l'étude : 644 patients ont reçu BASAGLAR et 647 autres ont reçu Lantus® dans le cadre des deux études.

Le profil d'innocuité de BASAGLAR concordait avec celui du produit de référence chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

Au cours de ces essais cliniques, BASAGLAR et Lantus® se sont révélés comparables en ce qui concerne la fréquence de l'hypoglycémie grave et de l'hypoglycémie de tous types, la fréquence globale des effets indésirables graves, les abandons pour cause d'effets indésirables, les effets indésirables survenus en cours de traitement (y compris ceux possiblement liés au médicament à l'étude, à une intervention ou à une maladie), les effets indésirables au point d'injection ainsi que les effets indésirables survenus en cours de traitement ayant été signalés dans le cadre de l'évaluation axée sur les manifestations allergiques.

Les effets indésirables survenus en cours de traitement qui ont été signalés le plus fréquemment comprenaient la rhinopharyngite (BASAGLAR : 9,9 %; Lantus® : 10,4 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (BASAGLAR : 6,4 %; Lantus® : 5,6 %) et la diarrhée (BASAGLAR : 3,3 %; Lantus® : 3,7 %).

Dans le cadre de l'étude ABEB, 20 patients (7,5 %) du groupe BASAGLAR et 11 patients (4,1 %) du groupe Lantus® ont signalé des manifestations allergiques survenues en cours de traitement. La plupart de ces manifestations étaient d'intensité légère ou modérée; aucune n'a été signalée en tant que manifestation grave et aucune n'a entraîné l'abandon du traitement.

Dans le cadre de l'étude ABEC, la fréquence des manifestations allergiques survenues en cours de traitement était comparable entre les groupes de traitement : 21 patients (5,6 %) du groupe BASAGLAR et 27 patients (7,1 %) du groupe Lantus® ont signalé ces manifestations. La plupart étaient d'intensité légère ou modérée et aucune n'a entraîné l'abandon du traitement. Un cas d'asthme grave dans le groupe BASAGLAR a été signalé en tant que manifestation grave, mais sans lien avec le médicament à l'étude, une intervention ou une maladie.

Au cours des études cliniques comparant BASAGLAR et Lantus® chez des patients adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2, la fréquence des réactions allergiques locales ou au point d'injection était comparable entre les deux groupes de traitement.

Les effets indésirables au point d'injection ont été évalués en fonction de la douleur, du prurit et des éruptions cutanées associées à l'injection et en fonction des caractéristiques du point d'injection (abcès, nodule, lipoatrophie lipohypertrophie ou induration). Le nombre cumulatif de patients ayant présenté des effets indésirables au point d'injection dans les études ABEB et ABEC s'est établi à 20 (3,1 %) sous BASAGLAR et à 14 (2,2 %) sous Lantus®. La plupart des patients ayant présenté ces effets indésirables dans les deux groupes de traitement ont fait état d'une douleur légère ou modérée associée à l'injection. Au total, 3 patients (1 dans le groupe BASAGLAR et 2 dans le groupe Lantus®) ont dû être retirés des études de phase 3 en raison d'effets indésirables au point d'injection.

Aperçu des effets indésirables du médicament – études sur le produit de référence (Lantus®)

Diabète de type 1 ou de type 2 chez l'adulte

Les effets indésirables suivants sont ceux qui sont le plus fréquemment associés au produit de référence, Lantus® (insuline glargine [source ADNr] injectable) :

Troubles oculaires

Dans le cadre des études cliniques, les cas de rétinopathie ont été évalués à l'aide de rapports d'effets indésirables réiniens et de clichés rétinographiques. Le nombre d'effets indésirables réiniens signalés dans les groupes de traitement par Lantus® et par l'insuline humaine NPH était comparable, que les patients soient atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

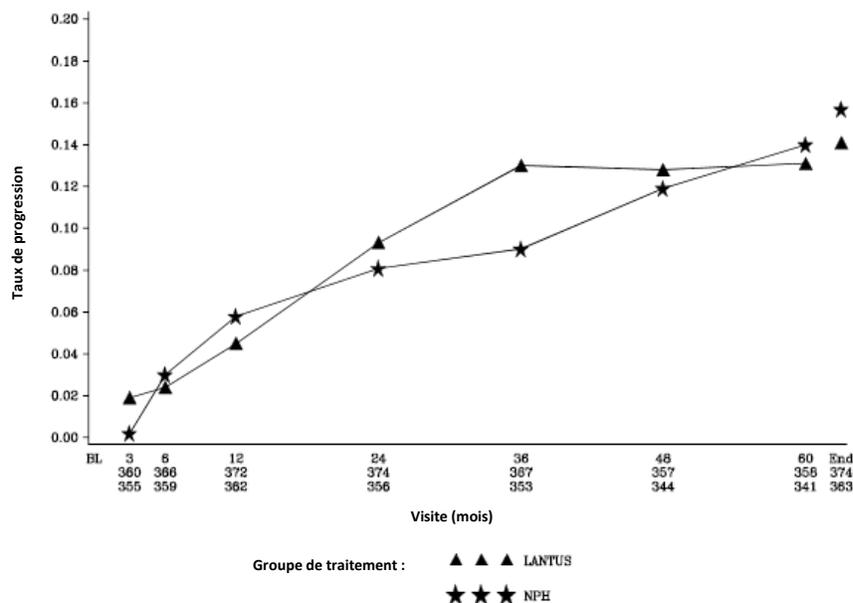
Les effets de Lantus® sur la rétinopathie diabétique ont été évalués dans le cadre d'une vaste étude de 5 ans visant à comparer ce médicament avec l'insuline NPH chez des patients atteints de diabète de type 2. La progression de la rétinopathie était objectivée par rétinographie en fonction d'un protocole de graduation issu de l'étude ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Le paramètre d'évaluation principal était une progression d'au moins trois paliers sur l'échelle ETDRS à la fin de l'étude. Les résultats de l'analyse portant sur la population traitée selon le protocole (analyse principale) présentés dans le tableau ci-dessous indiquent la non-infériorité de Lantus® par rapport à l'insuline NPH en ce qui a trait à la progression de la rétinopathie diabétique évaluée en fonction de ce paramètre. La population traitée selon le protocole, qui comprenait 72,0 % des patients répartis de façon aléatoire, a reçu le médicament à l'étude durant au moins 4 ans et a subi une rétinographie au début de l'étude et au moins 4,5 ans plus tard. Les résultats obtenus dans la population en intention de traiter (ITT) sont comparables à ceux notés dans la population traitée selon le protocole.

Tableau 1 : Nombre (%) de patients ayant présenté une progression d'au moins trois paliers sur l'échelle ETDRS à la fin de l'étude – population traitée selon le protocole

	Insuline glargine (N = 374)	NPH (N = 363)
Patients ayant présenté une progression d'au moins 3 paliers (taux de progression)	53/374 (14,2 %)	57/363 (15,7 %)
Différence quant au taux de progression (É-T) IC à 95 % vs l'insuline NPH	-1,98 % (2,57 %) (-7,02 % à 3,06 %)	

Remarque : Pour calculer le pourcentage, le nombre de sujets pour lesquels aucune donnée ne manquait au sein de la population traitée selon le protocole a été utilisé comme dénominateur. ETDRS = *Early Treatment Diabetic Retinopathy Scale*. Corrigé en fonction de la strate relative au taux d'HbA_{1C} de départ. Marge de non-infériorité = 10 %.

Figure 1 – Graphique représentant le taux de progression d’au moins trois paliers en fonction du temps – population traitée selon le protocole



Deux paramètres d’évaluation secondaires prédéterminés, soit l’œdème maculaire cliniquement significatif et la rétinopathie diabétique proliférative, ont été évalués d’après la rétinographie. Un œdème maculaire cliniquement significatif s’est manifesté chez 15,6 % des patients traités par Lantus[®] et 14,6 % des patients traités par l’insuline NPH, alors qu’une rétinopathie diabétique proliférative est apparue chez 5,4 % des patients traités par Lantus[®] et 3,9 % des patients traités par l’insuline NPH. Des cataractes, particulièrement des cataractes corticales (mais non nucléaires), ont été signalées plus souvent dans le groupe sous Lantus[®]. Il y avait un déséquilibre entre les deux groupes quant à la présence de cataractes au début de l’étude, celles-ci étant plus fréquentes dans le groupe sous Lantus[®]. La rétinopathie diabétique a été signalée en tant qu’effet indésirable chez 4,9 % des patients traités par Lantus[®] comparativement à 3,8 % des patients traités par l’insuline NPH.

L’hyperplasie bénigne de la prostate a été signalée comme effet indésirable chez 2,7 % des patients traités par Lantus[®] et 0,6 % des patients traités par l’insuline NPH; la rétention urinaire a été signalée chez 1,2 % et 0 % de ces patients, respectivement. Des néoplasmes bénins ou malins ont été observés chez 11,1 % des patients traités par Lantus[®] comparativement à 12,3 % des patients traités par l’insuline NPH.

Troubles du système immunitaire

- Réaction allergique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Réaction au point d’injection

Examens

- Formation d’anticorps (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypoglycémie : L'hypoglycémie, un effet indésirable fréquent de l'insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline.

Comme avec toute autre insuline, les épisodes hypoglycémiques graves ou prolongés, surtout lorsqu'ils sont récurrents, peuvent entraîner des lésions neurologiques, une perte de conscience, un coma ou la mort (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Au cours de l'essai multinational ORIGIN mené chez 12 537 participants, les taux d'hypoglycémie grave (participants touchés par 100 années-participants d'exposition) étaient de 1,05 pour l'insuline glargine et de 0,30 pour le groupe recevant des soins standards, tandis que les taux d'hypoglycémie non grave confirmée étaient de 7,71 pour l'insuline glargine et de 2,44 pour le groupe recevant des soins standards. Au cours de cette étude (suivi médian : 6,2 ans), 42 % des patients sous insuline glargine n'ont eu aucun épisode d'hypoglycémie.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

– Lipodystrophie, prurit et éruption cutanée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques comparatifs – BASAGLAR

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et leurs taux approximatifs.

Étude ABEB – Diabète de type 1 chez l'adulte

L'étude ABEB a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de BASAGLAR et de Lantus[®], chacun administré une fois par jour par voie sous-cutanée en association avec de l'insuline lispro préprandiale pendant 52 semaines chez des patients adultes atteints de diabète de type 1.

Au total, 535 patients ont été répartis de façon aléatoire et ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude (BASAGLAR : 268 patients; Lantus[®] : 267 patients). De ce nombre, 167 patients (62,3 %) du groupe BASAGLAR et 166 patients (62,2 %) du groupe Lantus[®] ont signalé des effets indésirables survenus en cours de traitement. Dans l'ensemble, les effets indésirables survenus en cours de traitement signalés le plus fréquemment ont été la rhinopharyngite (BASAGLAR : 43 patients [16,0 %]; Lantus[®] : 45 patients [16,9 %]), l'infection des voies respiratoires supérieures (BASAGLAR : 22 patients [8,2 %]; Lantus[®] : 21 patients [7,9 %]), l'hypoglycémie (BASAGLAR : 13 patients [4,9 %]; Lantus[®] : 12 patients [4,5 %]) et la diarrhée (BASAGLAR : 12 patients [4,5 %]; Lantus[®] : 10 patients [3,7 %]).

Les effets indésirables survenus en cours de traitement possiblement liés au médicament à l'étude et signalés le plus fréquemment ont été l'hypoglycémie (BASAGLAR : 10 patients [3,7 %]; Lantus® : 9 patients [3,4 %]) et les réactions au point d'injection (BASAGLAR : 2 patients [0,7 %]; Lantus® : 1 patient [0,4 %]). La fréquence de ces effets indésirables était comparable dans les deux groupes de traitement.

Durant l'étude de 52 semaines dans son ensemble, 515 patients (96,3 %) ont signalé 40 393 épisodes d'hypoglycémie de tous types (BASAGLAR : 256 patients [95,5 %], 19 541 épisodes; Lantus® : 259 patients [97,0 %], 20 852 épisodes). Les signalements comprenaient des épisodes répondant aux critères d'hypoglycémie grave, d'hypoglycémie symptomatique documentée, d'hypoglycémie asymptomatique, d'hypoglycémie symptomatique probable ou d'hypoglycémie de type non précisé, et se caractérisant tous par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL).

Durant l'étude de 52 semaines dans son ensemble, 21 patients (3,9 %) ont signalé 29 épisodes d'hypoglycémie grave (BASAGLAR : 10 patients [3,7 %], 13 épisodes; Lantus® : 11 patients [4,1 %], 16 épisodes). L'hypoglycémie grave était définie par la survenue de symptômes nécessitant l'aide d'une autre personne et englobait les épisodes se caractérisant par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL), $< 3,0$ mmol/L (54 mg/dL), manquante ou ne concordant pas avec des symptômes graves.

Dans l'ensemble, des événements cardiaques ont été signalés par 3 patients (1,1 %) traités par BASAGLAR (tachycardie sinusale : 2 patients [0,7 %], insuffisance cardiaque : 1 patient [0,4 %]) et par 6 patients (2,2 %) traités par Lantus® (palpitations : 2 patients [0,7 %], tachycardie sinusale : 1 patient [0,4 %], bradycardie : 1 patient [0,4 %], cardiomyopathie hypertrophique : 1 patient [0,4 %], tachycardie : 1 patient [0,4 %]).

Dans l'ensemble, des événements vasculaires ont été signalés par 12 patients (4,5 %) traités par BASAGLAR (hypertension : 9 patients [3,4 %], artériopathie oblitérante des membres inférieurs : 2 patients [0,7 %], bouffées de chaleur : 1 patient [0,4 %]) et par 6 patients (2,2 %) traités par Lantus® (hypertension : 5 patients [1,9 %], microangiopathie : 1 patient [0,4 %]).

Le tableau 2 présente les effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients traités par BASAGLAR ou par Lantus®.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients atteints de diabète de type 1 traités par BASAGLAR ou par Lantus® (étude ABEB)

Effet indésirable	BASAGLAR (N = 268)	Lantus® (N = 267)
Système, appareil ou organe Terme privilégié	n (%)	n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	12 (4,5)	10 (3,7)
Douleurs abdominales hautes	3 (1,1)	5 (1,9)
Vomissements	6 (2,2)	2 (0,7)
Gastrite	3 (1,1)	4 (1,5)
Reflux gastro-œsophagien	4 (1,5)	3 (1,1)

Effet indésirable	BASAGLAR (N = 268)	Lantus® (N = 267)
Odontalgie	4 (1,5)	1 (0,4)
Nausées	1 (0,4)	3 (1,1)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Maladie pseudo-grippale	3 (1,1)	5 (1,9)
Fatigue	4 (1,5)	3 (1,1)
Réaction au point d'injection	3 (1,1)	2 (0,7)
Pyrexie	4 (1,5)	0 (0,0)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	43 (16,0)	45 (16,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	22 (8,2)	21 (7,9)
Gastro-entérite	8 (3,0)	8 (3,0)
Sinusite	7 (2,6)	8 (3,0)
Grippe	5 (1,9)	9 (3,4)
Bronchite	4 (1,5)	8 (3,0)
Infection des voies urinaires	4 (1,5)	5 (1,9)
Gastro-entérite virale	5 (1,9)	3 (1,1)
Pharyngite	3 (1,1)	4 (1,5)
Abcès dentaire	1 (0,4)	4 (1,5)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	3 (1,1)	2 (0,7)
Cystite	0 (0,0)	3 (1,1)
Troubles du système immunitaire		
Allergies saisonnières	3 (1,1)	2 (0,7)
Blessure, intoxication ou complications d'une intervention chirurgicale		
Entorse	3 (1,1)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie	13 (4,9)	12 (4,5)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	10 (3,7)	9 (3,4)
Arthralgie	3 (1,1)	5 (1,9)
Douleur musculosquelettique	2 (0,7)	5 (1,9)
Cervicalgie	2 (0,7)	3 (1,1)
Douleurs aux membres	3 (1,1)	2 (0,7)
Troubles du système nerveux		
Céphalée	7 (2,6)	7 (2,6)
Étourdissements	6 (2,2)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques		
Dépression	3 (1,1)	2 (0,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	6 (2,2)	8 (3,0)
Congestion des sinus	6 (2,2)	5 (1,9)
Douleur oropharyngée	5 (1,9)	4 (1,5)
Congestion nasale	3 (1,1)	3 (1,1)
Inflammation des voies respiratoires supérieures	4 (1,5)	2 (0,7)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Acné	2 (0,7)	3 (1,1)
Dermite de contact	1 (0,4)	4 (1,5)
Troubles vasculaires		
Hypertension	9 (3,4)	5 (1,9)

Étude ABEC – Diabète de type 2 chez l'adulte

L'étude ABEC a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de BASAGLAR et de Lantus[®], chacun administré une fois par jour par voie sous-cutanée en association avec des antihyperglycémiant (antidiabétiques) oraux pendant 24 semaines chez des patients adultes atteints de diabète de type 2. Les solutions injectables Lantus[®] homologuées aux États-Unis et en Europe ont servi de produits de référence.

Au total, 756 patients ont été répartis de façon aléatoire et ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude (BASAGLAR : 376 patients; Lantus[®] : 380 patients).

Des effets indésirables survenus en cours de traitement ont été signalés par 196 patients (52,1 %) du groupe BASAGLAR et 184 patients (48,4 %) du groupe Lantus[®]. Dans l'ensemble, les effets indésirables survenus en cours de traitement signalés le plus fréquemment (≥ 3 %) dans l'un ou l'autre groupe de traitement ont été la rhinopharyngite (BASAGLAR : 5,6 %; Lantus[®] : 5,8 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (BASAGLAR : 5,1 %; Lantus[®] : 3,9 %) et la diarrhée (BASAGLAR : 2,4 %; Lantus[®] : 3,7 %).

Dans l'ensemble, 588 patients (78,5 %) ont signalé 7409 épisodes d'hypoglycémie de tous types, dont des épisodes se caractérisant par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/L ou ≤ 70 mg/dL (BASAGLAR : 296 patients [79,4 %], 3564 épisodes; Lantus[®] : 292 patients [77,7 %], 3845 épisodes). Au total, 4 patients (0,5 %) ont signalé 9 épisodes d'hypoglycémie grave (BASAGLAR : 2 patients [0,5 %], 7 épisodes; Lantus[®] : 2 patients [0,5 %], 2 épisodes).

Dans l'ensemble, **10 patients (2,7 %) traités par BASAGLAR ont signalé 11 événements cardiaques** (palpitations : 3 patients [0,8 %], tachycardie : 2 patients [0,5 %], coronaropathie : 1 patient [0,3 %], insuffisance cardiaque congestive : 1 patient [0,3 %], dysfonctionnement diastolique : 1 patient [0,3 %], hypertrophie ventriculaire gauche : 1 patient [0,3 %], insuffisance mitrale : 1 patient [0,3 %], extrasystoles ventriculaires : 1 patient [0,3 %]) **et 8 patients (2,1 %) traités par Lantus[®] en ont signalé le même nombre** (coronaropathie : 3 patients [0,8 %], insuffisance cardiaque congestive : 2 patients [0,5 %], angine de poitrine : 1 patient [0,3 %], arythmie : 1 patient [0,3 %], fibrillation auriculaire : 1 patient [0,3 %], bradycardie : 1 patient [0,3 %], cardiopathie hypertensive : 1 patient [0,3 %], infarctus du myocarde : 1 patient [0,3 %]).

Dans l'ensemble, **21 patients (5,6 %) traités par BASAGLAR ont signalé 21 événements vasculaires** (hypertension : 8 patients [2,1 %], crise hypertensive : 3 patients [0,8 %], hypertension essentielle : 1 patient [0,3 %], hypotension : 1 patient [0,3 %], artériosclérose aortique : 1 patient [0,3 %], thrombose veineuse profonde : 1 patient [0,3 %], occlusion de l'artère fémorale : 1 patient [0,3 %], hématome : 1 patient [0,3 %], angiopathie hypertensive : 1 patient [0,3 %], artériopathie oblitérante des membres inférieurs : 1 patient [0,3 %], varice : 1 patient [0,3 %], insuffisance veineuse : 1 patient [0,3 %]) **et 9 patients (2,4 %) traités par Lantus[®] en ont signalé 9** (hypertension : 3 patients [0,8 %], hypertension essentielle : 1 patient [0,3 %], hypotension : 1 patient [0,3 %], trouble vasculaire diabétique : 1 patient [0,3 %], bouffées de chaleur : 1 patient [0,3 %], pâleur : 1 patient [0,3 %], occlusion de l'artère subclavière : 1 patient [0,3 %]).

Quatre autres événements possiblement liés à des troubles cardiaques ont été observés (événement vasculaire cérébral : 1 patient traité par BASAGLAR [0,27 %], embolie pulmonaire : 1 patient

traité par BASAGLAR [0,27 %], amaurose : 1 patient traité par Lantus[®] [0,26 %], ischémie cérébrale : 1 patient traité par Lantus[®] [0,26 %]).

Le tableau 3 présente les effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients traités par BASAGLAR ou par Lantus[®]. Les effets indésirables survenus en cours de traitement qui ont été signalés plus fréquemment dans le groupe BASAGLAR que dans le groupe Lantus[®] sont les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, gastro-entérite virale, sinusite, gain pondéral anormal, perte pondérale anormale, spasmes musculaires, céphalée, étourdissements, céphalée due à une sinusite, douleur oropharyngée, congestion des sinus et hypertension.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients atteints de diabète de type 2 traités par BASAGLAR ou par Lantus[®] (étude ABEC)

Effet indésirable	BASAGLAR (N = 376)	Lantus[®] (N = 380)
Système, appareil ou organe Terme privilégié	n (%)	n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	9 (2,4)	14 (3,7)
Nausées	8 (2,1)	8 (2,1)
Vomissements	5 (1,3)	6 (1,6)
Constipation	4 (1,1)	5 (1,3)
Douleurs abdominales hautes	1 (0,3)	4 (1,1)
Reflux gastro-œsophagien	1 (0,3)	4 (1,1)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Œdème périphérique	5 (1,3)	6 (1,6)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	21 (5,6)	22 (5,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (5,1)	15 (3,9)
Grippe	7 (1,9)	11 (2,9)
Infection des voies urinaires	7 (1,9)	7 (1,8)
Bronchite	6 (1,6)	7 (1,8)
Gastro-entérite virale	7 (1,9)	6 (1,6)
Sinusite	8 (2,1)	3 (0,8)
Gastro-entérite	2 (0,5)	4 (1,1)
Examens		
Gain pondéral	5 (1,3)	7 (1,8)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Gain pondéral anormal	10 (2,7)	3 (0,8)
Perte pondérale anormale	4 (1,1)	3 (0,8)

Effet indésirable	BASAGLAR (N = 376)	Lantus® (N = 380)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	9 (2,4)	10 (2,6)
Arthralgie	7 (1,9)	8 (2,1)
Douleurs aux membres	4 (1,1)	5 (1,3)
Spasmes musculaires	4 (1,1)	1 (0,3)
Myalgie	1 (0,3)	4 (1,1)
Troubles du système nerveux		
Céphalée	8 (2,1)	6 (1,6)
Étourdissements	6 (1,6)	5 (1,3)
Hypoesthésie	4 (1,1)	4 (1,1)
Céphalée due à une sinusite	5 (1,3)	2 (0,5)
Paresthésie	0 (0,0)	4 (1,1)
Troubles psychiatriques		
Dépression	1 (0,3)	4 (1,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	8 (2,1)	8 (2,1)
Douleur oropharyngée	6 (1,6)	4 (1,1)
Congestion des sinus	5 (1,3)	4 (1,1)
Asthme	2 (0,5)	5 (1,3)
Dyspnée	3 (0,8)	4 (1,1)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	4 (1,1)	4 (1,1)
Troubles vasculaires		
Hypertension	8 (2,1)	3 (0,8)

Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent – études sur le produit de référence (Lantus®)

Les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par l'insuline glargine lors d'un essai pédiatrique contrôlé sont énumérés au tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables, présentés par système ou appareil, survenus à une fréquence \geq 1 % au cours de l'étude 3003 (pourcentage de fréquence)

Effet indésirable (diagnostic)	Nombre (%) de patients	
	Insuline glargine n = 174	Insuline humaine NPH n = 175
Système ou appareil/terme codé		
Organisme entier		
Infection	24 (13,8)	31 (17,7)
Lésion accidentelle	5 (2,9)	4 (2,3)
Douleurs abdominales	2 (1,1)	2 (1,1)
Réaction allergique	2 (1,1)	– (–)
Syndrome grippal	– (–)	3 (1,7)
Douleurs aux membres	2 (1,1)	– (–)
Appareil digestif		
Gastro-entérite	8 (4,6)	10 (5,7)

Effet indésirable (diagnostic) Système ou appareil/terme codé	Nombre (%) de patients	
	Insuline glargine n = 174	Insuline humaine NPH n = 175
Diarrhée	2 (1,1)	2 (1,1)
Mal de gorge	2 (1,1)	– (–)
Système endocrinien		
Diabète sucré	1 (0,6)	4 (2,3)
Réactions au point d'injection		
Masse au point d'injection	8 (4,6)	6 (3,4)
Réaction au point d'injection	5 (2,9)	6 (3,4)
Saignement au point d'injection	2 (1,1)	2 (1,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Réaction hypoglycémique*	3 (1,7)	7 (4,0)
Hyperglycémie	1 (0,6)	3 (1,7)
Cétose	1 (0,6)	5 (2,9)
Lipodystrophie	3 (1,7)	2 (1,1)
Troubles de l'appareil locomoteur		
Fracture (non spontanée)	3 (1,7)	3 (1,7)
Troubles osseux	2 (1,1)	– (–)
Système nerveux		
Céphalée	6 (3,4)	5 (2,9)
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (13,8)	28 (16,0)
Pharyngite	13 (7,5)	15 (8,6)
Rhinite	9 (5,2)	9 (5,1)
Bronchite	6 (3,4)	7 (4,0)
Sinusite	5 (2,9)	5 (2,9)
Asthme	1 (0,6)	2 (1,1)
Augmentation de la toux	3 (1,7)	– (–)
Peau et annexes cutanées		
Dermite fongique	1 (0,6)	2 (1,1)
Néoplasme cutané bénin	1 (0,6)	2 (1,1)
Eczéma	2 (1,1)	1 (0,6)
Zona	2 (1,1)	1 (0,6)
Urticaire	2 (1,1)	– (–)

* Les épisodes hypoglycémiques sans gravité sont signalés séparément.

Étude 3003 : La lipodystrophie, une conséquence connue des injections d'insuline, a été l'effet indésirable signalé le plus fréquemment. Elle était généralement d'intensité légère. D'après les évaluations, les manifestations au point d'injection étaient possiblement liées au médicament chez 9 patients (5,2 %) sous insuline glargine et chez 5 patients (2,9 %) sous insuline humaine NPH. Cependant, aucun patient n'a cessé de participer à l'étude en raison de ces manifestations.

Étude 3013 : Il s'agissait d'une prolongation de l'étude 3003 consistant en un suivi à long terme non contrôlé de 143 patients de l'étude 3003 ayant atteint un bon équilibre glycémique sous insuline glargine, sur une période allant de 201 à 1159 jours. Les infections des voies respiratoires supérieures, l'infection et la rhinite ont été les effets indésirables les plus fréquents. Il faut noter que les différentes durées d'exposition doivent être prises en compte au moment de comparer les résultats des études sur le plan de l'innocuité.

Étude 4005 : Lors de cette étude contrôlée avec répartition aléatoire et double permutation, 26 patients (âgés de 12 à 20 ans) ont reçu de l'insuline glargine en association avec de l'insuline lispro, et de l'insuline humaine NPH en association avec de l'insuline humaine régulière. La distribution des effets indésirables s'est avérée équivalente entre les deux schémas posologiques. Les infections des voies respiratoires supérieures et la gastro-entérite ont été les effets indésirables les plus fréquents.

Les patients qui ont participé aux essais cliniques pédiatriques sur l'insuline glargine recevaient un schéma thérapeutique à base d'insuline humaine NPH avant le début de l'étude, et les patients qui ont reçu de l'insuline humaine NPH dans le cadre de l'étude ont amorcé leur traitement selon le même schéma posologique qu'avant l'étude. Ce facteur pourrait avoir contribué à l'incidence accrue d'hypoglycémie observée chez les patients sous insuline glargine pendant (mais non pas après) la période initiale d'ajustement posologique de ces essais, étant donné qu'une augmentation des épisodes d'hypoglycémie est prévisible par suite du passage d'une insuline à une autre et de l'ajustement de la dose de la nouvelle insuline.

Innocuité cardiovasculaire – études sur le produit de référence (Lantus[®])

Étude 4032 (essai ORIGIN) : Étude avec répartition aléatoire et plan factoriel 2 x 2 : 12 537 participants. Les participants ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir Lantus[®] (n = 6264) à une dose ajustée afin d'atteindre une glycémie plasmatique à jeun (GPJ) de 5,3 mmol/L ou moins, ou les soins standards (n = 6273). Dans l'ensemble, la fréquence des effets cardiovasculaires majeurs s'est avérée comparable d'un groupe à l'autre. Le taux de mortalité toutes causes confondues était aussi comparable dans les deux groupes (voir le tableau 5).

L'essai visait à démontrer que Lantus[®] peut réduire de façon significative le risque d'effets cardiovasculaires majeurs comparativement aux soins standards. Deux paramètres d'évaluation coprincipaux de nature cardiovasculaire ont été utilisés dans le cadre de l'essai ORIGIN. Le premier paramètre coprincipal était le temps écoulé avant la première observation d'un effet indésirable cardiovasculaire (CV) majeur. Selon la définition retenue, ce paramètre regroupait le décès d'origine CV, l'infarctus du myocarde (IM) non mortel et l'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel. Le second paramètre coprincipal était le temps écoulé avant la première observation d'un décès d'origine CV, d'un IM non mortel, d'un AVC non mortel ou encore d'une intervention de revascularisation ou d'une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque.

Les caractéristiques anthropométriques et pathologiques étaient équilibrées au début de l'étude. L'âge moyen était de 64 ans et 8 % des participants étaient âgés de 75 ans ou plus. Les participants étaient majoritairement de sexe masculin (65 %). Cinquante-neuf pour cent étaient de race blanche, 25 % d'origine latine, 10 % d'origine asiatique et 3 % de race noire. L'indice de masse corporelle (IMC) médian au départ était de 29 kg/m² et 88 % des patients étaient atteints de diabète de type 2. Parmi les diabétiques de type 2, 59 % des patients étaient traités par un seul antidiabétique oral, 23 % avaient déjà reçu un diagnostic de diabète, mais ne prenaient aucun antidiabétique et 6 % avaient reçu un premier diagnostic de diabète lors de la phase de sélection. Le taux d'HbA_{1c} moyen au départ (écart-type) était de 6,5 % (1,0). Au total, 59 % des participants avaient déjà eu un événement cardiovasculaire et 39 % présentaient des antécédents documentés de coronaropathie ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

À la fin de l'essai, les données sur la survie des participants répartis de façon aléatoire pour recevoir Lantus[®] ou les soins standards étaient disponibles pour 99,9 % et 99,8 % d'entre eux, respectivement. La durée médiane du suivi était de 6,2 ans [plage : 8 jours à 7,9 ans]. Le taux d'HbA_{1c} moyen (écart-type) à la fin de l'essai était de 6,5 % (1,1) dans le groupe qui avait suivi le traitement par Lantus[®] et de 6,8 % (1,2) dans le groupe qui avait reçu les soins standards. La dose médiane de Lantus[®] à la fin de l'essai était de 0,45 unité/kg. Quatre-vingt-un pour cent des patients répartis de façon aléatoire pour recevoir Lantus[®] utilisaient celui-ci à la fin de l'étude.

Tableau 5 : Survenue de chaque paramètre d'évaluation principal et secondaire au cours de l'essai ORIGIN

	Lantus [®] N = 6264		Soins standards N = 6273		Lantus [®] vs soins standards
	Participants ayant présenté l'événement N (%) n	N ^{bre} / 100 années- patients	Participants ayant présenté l'événement N (%) n	N ^{bre} / 100 années- patients	Rapport de risque (IC à 95 %)
Paramètres d'évaluation principaux					
Décès d'origine CV, IM non mortel ou AVC non mortel	1041 (16,6)	(2,94)	1013 (16,1)	(2,85)	1,02 (0,94 à 1,11)
Décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque ou d'intervention de revascularisation	1792 (28,6)	(5,52)	1727 (27,5)	(5,28)	1,04 (0,97 à 1,11)
Paramètres d'évaluation secondaires					
Mortalité toutes causes confondues	951 (15,2)	(2,57)	965 (15,4)	(2,60)	0,98 (0,90 à 1,08)
Résultat microvasculaire composite*	1323 (21,1)	(3,87)	1363 (21,7)	(3,99)	0,97 (0,90 à 1,05)
<i>Composants du paramètre coprincipal</i>					
Décès d'origine CV	580 (9,3)	(1,57)	576 (9,2)	(1,55)	1,00 (0,89 à 1,13)
IM (mortel ou non)	336 (5,4)	(0,93)	326 (5,2)	(0,90)	1,03 (0,88 à 1,19)
AVC (mortel ou non)	331 (5,3)	(0,91)	319 (5,1)	(0,88)	1,03 (0,89 à 1,21)
Revascularisation	908 (14,5)	(2,69)	860 (13,7)	(2,52)	1,06 (0,96 à 1,16)
Hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque	310 (4,9)	(0,85)	343 (5,56)	(0,95)	0,90 (0,77 à 1,05)

* Éléments inclus : photocoagulation par laser, vitrectomie ou cécité en raison d'une rétinopathie diabétique; évolution de l'albuminurie; doublement du taux de créatinine sérique ou évolution du besoin de traitement de suppléance rénale.

Lantus[®] n'a pas modifié le risque relatif de maladie CV et de mortalité d'origine CV comparativement aux soins standards. Aucune différence n'a été observée entre les groupes recevant Lantus[®] ou les soins standards au regard des deux paramètres co-principaux, de tout composant de ces paramètres, de la mortalité toutes causes confondues ou du résultat microvasculaire composite.

Tumeurs malignes – produit de référence (Lantus[®])

Dans le cadre de l'essai ORIGIN, l'incidence globale de cancer (tous types confondus) ou des décès causés par le cancer était comparable d'un groupe de traitement à l'autre. Le temps écoulé avant la survenue d'un premier ou d'un nouveau cancer en cours d'étude était comparable dans les deux groupes de traitement, les rapports de risque étant respectivement de 0,99 (IC à 95 % : 0,88 à 1,11) et de 0,96 (IC à 95 % : 0,85 à 1,09).

Poids corporel – produit de référence (Lantus[®])

Pendant la dernière visite en cours de traitement (suivi médian : 6,2 ans), le poids corporel des patients accusait une augmentation moyenne de 1,4 kg par rapport à la valeur initiale dans le groupe qui suivait le traitement par Lantus[®] et une diminution moyenne de 0,8 kg dans le groupe qui recevait les soins standards.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Autres considérations :

Les données de pharmacovigilance relatives au produit de référence – Lantus[®] (insuline glargine) – font état d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à courte durée d'action, plutôt que de l'insuline glargine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Un certain nombre de substances influent sur le métabolisme du glucose, et leur utilisation peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline ainsi qu'une surveillance particulièrement étroite.

Interactions médicament-médicament

Substances susceptibles d'augmenter l'effet hypoglycémiant et la sensibilité à

l'hypoglycémie, par exemple : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de l'ECA, disopyramide, fibrates, fluoxétine, IMAO, pentoxifylline, propoxyphène, salicylés, analogues de la somatostatine (p. ex., octréotide) et antibiotiques sulfamidés.

Substances susceptibles de diminuer l'effet hypoglycémiant, par exemple : corticostéroïdes, danazol, diazoxide, diurétiques, agents sympathomimétiques (p. ex., épinéphrine, salbutamol et terbutaline), glucagon, isoniazide, dérivés de la phénothiazine, somatropine, hormones thyroïdiennes, œstrogènes, progestatifs (p. ex., dans les contraceptifs oraux), inhibiteurs de la protéase et antipsychotiques atypiques (p. ex., olanzapine et clozapine).

Les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent accentuer ou atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut causer une hypoglycémie, qui peut parfois être suivie d'une hyperglycémie. De plus, sous l'influence d'agents sympatholytiques comme les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes d'hypoglycémie peuvent être plus faibles, voire absents.

Autres considérations

Compte tenu du risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, l'administration d'une TZD en association avec de l'insuline n'est pas indiquée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-produit à base d'herbes médicinales

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

BASAGLAR (insuline glargine [source ADN_r] injectable) est un analogue recombiné de l'insuline humaine. Sa puissance, exprimée en unités, est pratiquement la même que celle de l'insuline humaine. En moyenne, son profil hypoglycémiant dépourvu de pic prononcé et sa durée d'action prolongée permettent de répondre aux besoins en insuline basale avec une seule injection quotidienne. BASAGLAR s'administre par voie sous-cutanée une fois par jour. Il peut être administré à tout moment de la journée, mais à la même heure chaque jour.

Les cibles glycémiques, les doses et l'horaire d'administration des antidiabétiques doivent être déterminés et ajustés en fonction de chaque patient.

Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire si, par exemple, l'horaire d'administration ou bien le poids ou le mode de vie du patient changent ou si d'autres circonstances augmentant le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie surviennent (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie et Hyperglycémie). Un ajustement de la dose peut aussi s'imposer en cas d'affection intercurrente (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Affections intercurrentes). Toute modification de la dose d'insuline doit être effectuée sous surveillance médicale.

La durée d'action prolongée de BASAGLAR dépend de son injection dans l'espace sous-cutané. BASAGLAR ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire ni à l'aide d'une pompe à insuline. L'administration intraveineuse de la dose habituellement injectée par voie sous-cutanée pourrait provoquer une hypoglycémie grave (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans les cas de glycémie mal équilibrée ou d'épisodes répétés d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, il convient de vérifier l'observance du traitement par l'insuline qui a été prescrit au patient et de revoir avec lui les régions et la technique d'injection, la manipulation du dispositif d'injection et tout autre facteur pertinent avant de procéder à un ajustement posologique.

La surveillance de la glycémie est recommandée chez tous les patients diabétiques.

BASAGLAR ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique. Il est alors préférable d'administrer une insuline à courte durée d'action par voie intraveineuse.

Dose recommandée et ajustement posologique

Instauration du traitement par BASAGLAR

Dans le cadre de l'étude ABEC (ELEMENT 2), des patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline ont amorcé un traitement par BASAGLAR à une dose de 10 unités, une fois par jour. La dose a été ajustée ultérieurement en fonction des besoins de chaque patient (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Remplacement d'une insuline par BASAGLAR

Quand une insuline à action intermédiaire ou prolongée est remplacée par BASAGLAR, il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités et l'horaire d'administration de l'insuline à courte durée d'action ou de l'analogue de l'insuline à action rapide ou encore la dose de tout hypoglycémiant oral pour limiter le risque d'hypoglycémie. Dans les études cliniques où le traitement à dose unique quotidienne par une insuline humaine NPH ou une insuline humaine ultralente a été remplacé par le traitement à dose unique quotidienne par Lantus[®] (le produit de référence), la dose initiale est habituellement demeurée la même.

Toutefois, dans les études où le traitement à dose biquotidienne par une insuline humaine NPH a été remplacé par le traitement à dose unique quotidienne par Lantus[®] (le produit de référence), la dose initiale (U) a dû être généralement réduite d'environ 20 % (par rapport au nombre d'UI quotidiennes totales d'insuline humaine NPH), puis ajustée en fonction de la réponse du patient.

Lorsque Lantus[®] est remplacé par BASAGLAR, la dose administrée doit demeurer la même et le médecin doit déterminer l'horaire d'administration du produit.

Pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque l'insuline glargine à 300 unités/mL une fois par jour est remplacée par BASAGLAR une fois par jour, il est recommandé d'administrer une dose initiale de BASAGLAR équivalant à 80 % de la dose d'insuline glargine à 300 unités/mL qui est remplacée.

Un programme de surveillance métabolique étroite sous supervision médicale est recommandé durant la période de substitution et les quelques semaines qui suivent. Il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités d'insuline à courte durée d'action ou d'analogue de l'insuline à action rapide ainsi que l'horaire d'administration. Cette précaution est particulièrement nécessaire chez les patients qui ont acquis des anticorps anti-insuline humaine et qui doivent prendre des doses élevées d'insuline, et elle s'impose avec tous les analogues de l'insuline. Ces patients peuvent avoir une réponse insulinique plus marquée à BASAGLAR.

L'amélioration de l'équilibre métabolique et l'augmentation consécutive de la sensibilité à l'insuline peuvent nécessiter un ajustement de la dose des antidiabétiques.

Administration

BASAGLAR doit être administré par injection sous-cutanée. Il faut s'abstenir de frotter la peau au niveau du point d'injection.

Comme c'est le cas avec toute autre insuline, on doit veiller à alterner les points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre. Les patients doivent faire preuve de vigilance en ce qui concerne la rotation des points d'injection lorsqu'ils utilisent sur une longue période une insuline qui se dépose sous la peau. Au cours des études cliniques portant sur le produit de référence (Lantus®), aucune différence significative n'a été notée au chapitre de l'absorption de l'insuline glargine selon que l'administration avait été faite au niveau de l'abdomen, de la cuisse ou du deltoïde. Comme c'est le cas pour toutes les préparations d'insuline, l'activité physique et d'autres variables peuvent influencer sur la vitesse d'absorption et, par conséquent, sur le début et la durée d'action.

Préparation et manipulation

BASAGLAR est une solution injectable limpide et incolore; ce n'est pas une suspension.

Il faut examiner tout médicament destiné à une administration parentérale avant de l'utiliser. BASAGLAR ne doit être administré que si la solution est limpide, incolore et exempte de particules visibles. Pour limiter le risque d'irritation locale au point d'injection, il est recommandé de laisser l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'injecter.

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, les patients ne doivent jamais partager la cartouche ni le stylo-injecteur servant à administrer BASAGLAR, même si l'aiguille du dispositif d'injection est changée.

Mélange et dilution

Il ne faut pas mélanger BASAGLAR avec une autre insuline. Tout mélange risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de BASAGLAR et de causer des précipités dans la solution.

Lorsque le produit de référence (Lantus®) et de l'insuline humaine régulière ont été mélangés immédiatement avant d'être injectés à des chiens, le début d'action et l'atteinte de l'effet maximal de l'insuline humaine régulière ont été retardés. La biodisponibilité totale du mélange était aussi légèrement inférieure à celles de l'insuline glargine et de l'insuline humaine régulière injectées

séparément. La portée clinique chez l'humain de ces observations faites chez des chiens est inconnue.

Il ne faut pas diluer BASAGLAR. Toute dilution peut modifier le profil d'activité en fonction du temps de BASAGLAR.

SURDOSAGE

Symptômes

L'administration d'une dose excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux, est susceptible d'entraîner une hypoglycémie grave, parfois prolongée, qui peut mettre la vie du patient en danger (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les symptômes d'hypoglycémie peuvent se manifester soudainement. Sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, fatigue, somnolence, faim excessive, changements touchant la vision, céphalées, nausées et palpitations font notamment partie du tableau symptomatique. L'hypoglycémie nocturne survient fréquemment chez les utilisateurs d'insuline. Ses symptômes sont notamment les suivants : agitation, émission de bruits inhabituels, tentative faite pour quitter son lit ou roulement accidentel hors de celui-ci, somnambulisme, cauchemars et transpiration. Les patients peuvent se réveiller avec des maux de tête le matin si leur glycémie était faible au cours de la nuit.

Une hypoglycémie grave peut provoquer une perte de conscience ou des convulsions et avoir une issue fatale. Dans certains cas, les premiers signes d'hypoglycémie peuvent être la confusion ou une perte de conscience (hypoglycémie non reconnue). Une hypoglycémie grave, entraînant des convulsions, risque davantage de survenir la nuit (hypoglycémie nocturne) que le jour.

Traitement

La prise de glucides par voie orale permet généralement de traiter l'hypoglycémie légère. La posologie des médicaments, les habitudes et les choix alimentaires ou le niveau d'activité physique peuvent devoir être ajustés. Par conséquent, il est recommandé aux patients diabétiques de transporter des produits contenant du sucre.

L'hypoglycémie grave, provoquant la perte de conscience du patient, peut être traitée avec du glucagon (adultes : 1 mg; enfants pesant moins de 20 kg : 0,5 mg) administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne qualifiée, ou avec du glucose administré par voie intraveineuse par un professionnel de la santé. Après que le patient a repris conscience, l'administration de glucides par voie orale est recommandée pour prévenir une rechute.

Même après un rétablissement apparent, il peut être nécessaire de maintenir la surveillance du patient qui a subi un épisode hypoglycémique et de lui faire reprendre des glucides pour éviter le retour de l'hypoglycémie.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

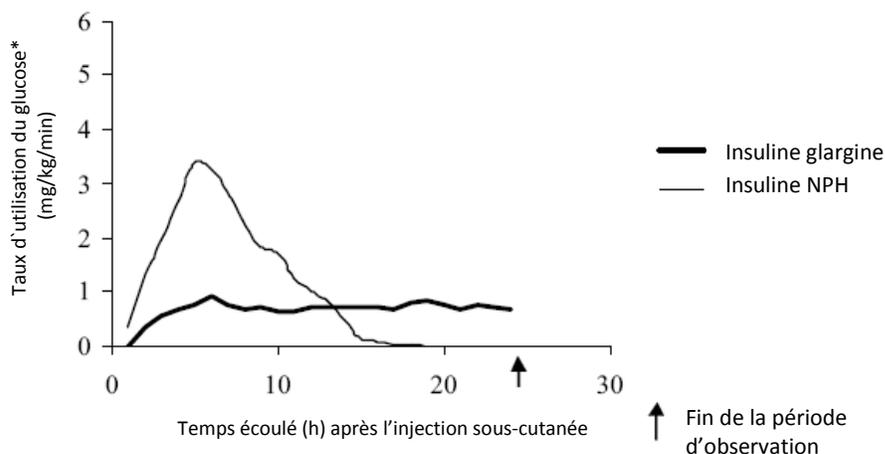
L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine dotée d'une faible solubilité au pH neutre. À un pH de 4, soit celui de la solution pour injection BASAGLAR, l'insuline glargine est entièrement soluble. Après injection dans le tissu sous-cutané, l'acidité de la solution est neutralisée, ce qui entraîne la formation de microprécipités à partir desquels l'insuline glargine est libérée lentement, en petites quantités. Il en résulte une courbe de concentration en fonction du temps relativement uniforme sur 24 heures et dépourvue de pic prononcé, ce qui permet d'administrer l'insuline glargine une seule fois par jour pour répondre aux besoins en insuline basale du patient.

L'insuline, y compris l'insuline glargine, agit principalement en assurant la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant le captage périphérique du glucose, surtout au niveau des muscles squelettiques et du tissu adipeux, et en inhibant la glycogénèse hépatique. L'insuline freine la lipolyse dans les adipocytes, inhibe la protéolyse et favorise la synthèse des protéines.

Il a été démontré que l'effet hypoglycémiant de l'insuline glargine et de l'insuline humaine était équipotent sur une base molaire (lorsqu'elles sont administrées aux mêmes doses par voie intraveineuse). Des études sur le produit de référence (Lantus[®]) menées au moyen de la technique du clamp euglycémique chez des sujets en bonne santé ou des patients atteints de diabète de type 1 ont permis de constater que l'insuline glargine administrée par voie sous-cutanée avait un début d'action plus lent que celui de l'insuline humaine NPH. Le profil d'activité de l'insuline glargine était relativement uniforme et dépourvu de pic prononcé, et son effet était de plus longue durée, comparativement à l'insuline humaine NPH.

La figure 2 présente les résultats d'une étude sur le produit de référence (Lantus[®]) menée chez des patients atteints de diabète de type 1 sur une période allant jusqu'à 24 heures après l'injection. Le délai médian entre l'injection et la fin de l'effet pharmacologique était de 14,5 heures pour l'insuline humaine NPH (plage : 9,5 à 19,3 heures) et de 24 heures pour l'insuline glargine (plage : 10,8 à plus de 24 heures) (la période d'observation prenait fin au bout de 24 heures).

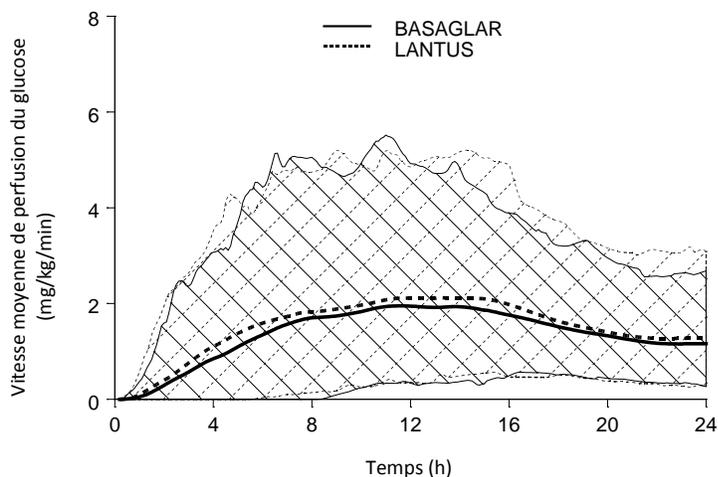
Figure 2 – Profil d'activité chez des patients souffrant de diabète de type 1



* Quantité de glucose administré en perfusion pour maintenir une glycémie plasmatique constante (valeurs horaires moyennes). Indicateur de l'activité insulinique. Variabilité interindividuelle (CV : coefficient de variation); insuline glargine : 84 %; insuline humaine NPH : 78 %.

Les propriétés pharmacodynamiques de BASAGLAR et les réponses pharmacodynamiques moyennes (R_{max} et G_{tot}) obtenues avec ce produit étaient comparables à celles qui caractérisent Lantus[®] après l'administration d'une dose unique de 0,5 unité/kg par voie sous-cutanée à des sujets en bonne santé (voir la figure 3 et la section ESSAIS CLINIQUES, Études comparatives de pharmacocinétique et de pharmacodynamie).

Figure 2 – Profil d'activité chez des sujets en bonne santé



Vitesse moyenne de perfusion du glucose en fonction du temps (mg/kg/min), IC à 95 %.

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité

Après l'injection sous-cutanée de Lantus[®] (le produit de référence) à des sujets en bonne santé et à des patients diabétiques, les concentrations sériques d'insuline témoignaient d'une absorption plus lente et prolongée ainsi que d'une courbe de concentration en fonction du temps relativement uniforme sur 24 heures et dépourvue de pic prononcé, comparativement à l'insuline humaine NPH. Les concentrations sériques d'insuline concordaient donc avec le profil d'activité pharmacodynamique en fonction du temps de l'insuline glargine.

Après l'injection sous-cutanée de 0,3 unité/kg d'insuline glargine à des patients atteints de diabète de type 1, la courbe de concentration en fonction du temps était relativement uniforme. La durée d'action était comparable après l'injection sous-cutanée du produit dans l'abdomen, la cuisse ou le deltoïde.

La biodisponibilité relative de BASAGLAR par rapport à Lantus[®] était proche de 1, l'intervalle de confiance à 90 % du rapport moyen des moindres carrés pour la SSC₀₋₂₄ de BASAGLAR par rapport à Lantus[®] se situant entre 0,8 et 1,25 chez des sujets en bonne santé après l'administration d'une dose unique de 0,5 unité/kg par voie sous-cutanée (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Études comparatives de pharmacocinétique et de pharmacodynamie).

Métabolisme

Après l'injection sous-cutanée du produit de référence (Lantus[®]) à des sujets en bonne santé et à des patients diabétiques, l'insuline glargine a été rapidement métabolisée au niveau de l'extrémité terminale carboxyle de la chaîne bêta, ce qui entraîne la formation de deux métabolites actifs : M1 ([Gly A21]insuline) et M2 ([Gly A21]-des-Thr B30-insuline). Le métabolite M1 est le principal composé en circulation dans le plasma. L'exposition au M1 augmente parallèlement à la dose d'insuline glargine administrée. Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie indiquent que l'effet de l'injection d'insuline glargine par voie sous-cutanée repose principalement sur l'exposition au métabolite M1. L'insuline glargine et le métabolite M2 n'étaient pas décelables chez la grande majorité des patients; lorsqu'ils l'étaient, leur concentration était indépendante de la dose d'insuline glargine administrée.

Populations et situations particulières

Âge, race et sexe

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'effet de l'âge, de la race ou du sexe sur la pharmacocinétique de l'insuline glargine. Toutefois, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés sur le produit de référence (Lantus[®]) menés chez des adultes (n = 3890, études 3001, 3002, 3004, 3005 et 3006) et au cours d'un essai clinique contrôlé mené chez des enfants (n = 349, étude 3003), les analyses de sous-groupes en fonction de l'âge, de la race ou de l'origine ethnique (blanche, noire, asiatique/orientale, multiraciale et hispanique) et du sexe n'ont révélé aucune différence entre l'insuline glargine et l'insuline humaine NPH sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité.

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées sur BASAGLAR menées chez des adultes (n = 1291), les analyses de sous-groupe en fonction de l'âge, de la race et du sexe n'ont pas fait ressortir de différence sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients traités par BASAGLAR et ceux traités par Lantus®.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique. Toutefois, certaines études portant sur l'insuline humaine ont mis en évidence des taux accrus d'insuline circulante chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Une surveillance glycémique étroite et des ajustements de la dose d'insuline ou des analogues de l'insuline, y compris BASAGLAR, pourraient être nécessaires chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Toutefois, certaines études portant sur l'insuline humaine ont mis en évidence des taux accrus d'insuline circulante chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une surveillance glycémique étroite et des ajustements de la dose d'insuline ou des analogues de l'insuline, y compris BASAGLAR, pourraient être nécessaires chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique).

Grossesse

Les effets de la grossesse sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline glargine n'ont pas été étudiés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Obésité

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés portant sur le produit de référence (Lantus®), auxquels ont participé des patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) pouvait atteindre 49,6 kg/m², les analyses de sous-groupes en fonction de l'IMC n'ont fait ressortir aucune différence sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre l'insuline glargine et l'insuline humaine NPH.

Au cours des essais cliniques contrôlés, une analyse de sous-groupes en fonction de l'IMC n'a révélé aucune différence sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre BASAGLAR et Lantus®.

Tabagisme

Les effets du tabagisme sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de BASAGLAR n'ont pas été étudiés.

Durée d'action

La durée d'action plus longue (jusqu'à 24 heures) de l'insuline glargine est directement liée à sa vitesse d'absorption plus lente, ce qui permet son administration par voie sous-cutanée une seule fois par jour. La courbe d'activité en fonction du temps des insulines, dont BASAGLAR, peut

varier d'un individu à l'autre ou chez un même individu. Les doses et l'horaire d'administration de l'antidiabétique doivent être déterminés et ajustés en fonction des besoins de chaque patient en vue d'atteindre les valeurs glycémiques cibles.

La durée d'action de BASAGLAR et les réponses pharmacodynamiques (R_{\max} et G_{tot}) obtenues avec ce produit étaient comparables à celles qui caractérisent Lantus[®] après l'administration d'une dose unique de 0,3 unité/kg par voie sous-cutanée dans le cadre d'une étude croisée à deux périodes, à répartition aléatoire et à double insu menée chez 20 patients atteints de diabète de type 1 sous clamp euglycémique durant 42 heures.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Cartouches BASAGLAR et stylos-injecteurs BASAGLAR KwikPen jamais utilisés

Les cartouches BASAGLAR et les stylos-injecteurs BASAGLAR KwikPen qui n'ont jamais été utilisés doivent être conservés au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser BASAGLAR si la préparation a gelé. Les cartouches BASAGLAR et les stylos-injecteurs BASAGLAR KwikPen qui n'ont jamais été utilisés peuvent être employés jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette, mais pas au-delà de celle-ci. Si BASAGLAR vient à geler, il doit être jeté.

Cartouches BASAGLAR et stylos-injecteurs BASAGLAR KwikPen en cours d'utilisation

Les cartouches BASAGLAR et les stylos-injecteurs BASAGLAR KwikPen en cours d'utilisation doivent être conservés à la température ambiante (moins de 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Les cartouches BASAGLAR et les stylos-injecteurs BASAGLAR KwikPen en cours d'utilisation doivent être employés dans les 28 jours suivant la première injection et jetés à la fin de cette période, même s'ils ne sont pas vides. Ne pas utiliser après la date de péremption. Si BASAGLAR vient à geler, il doit être jeté.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Directives à l'intention du patient

Examiner la cartouche BASAGLAR ou le stylo-injecteur BASAGLAR KwikPen avant son utilisation. BASAGLAR ne doit être administré que si la solution est limpide, incolore et exempte de particules visibles (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). BASAGLAR est une solution limpide; ce n'est pas une suspension. BASAGLAR peut être confondu avec d'autres types d'insuline car son apparence est semblable à celle des insulines à courte durée d'action. Afin d'éviter cette situation, il faut toujours vérifier l'étiquette de la préparation d'insuline avant chaque injection. Ne pas agiter la cartouche ni le stylo-injecteur KwikPen avant son utilisation. Il faut dire aux patients que BASAGLAR ne doit pas être mélangé avec une autre insuline ni dilué dans une autre solution. Le fait de mélanger BASAGLAR avec une autre insuline ou de le diluer dans une autre solution risque de modifier son profil d'activité

en fonction du temps, et le mélange risque de causer des précipités dans la solution (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il convient de renseigner le patient sur les modalités d'autoprise en charge du diabète, notamment la surveillance de la glycémie, la technique d'injection appropriée et le traitement des épisodes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. Il faut aussi renseigner le patient sur les mesures à prendre dans certaines situations particulières, notamment s'il présente une maladie concomitante, des troubles émotionnels ou du stress, s'il oublie de se donner une injection, s'il s'administre une dose insuffisante ou excessive, si son apport alimentaire est inadéquat, ou encore, s'il saute un repas. Le degré de participation du patient à la prise en charge de son diabète varie et est généralement déterminé par le médecin.

L'insulinothérapie exige une vigilance constante en raison du risque d'hyperglycémie et d'hypoglycémie qu'elle comporte. Le patient et ses proches doivent connaître les mesures à prendre en cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie avérée ou soupçonnée et savoir quand ils doivent informer le médecin de la situation.

Il convient de demander aux patientes diabétiques d'informer leur médecin si elles deviennent enceintes ou envisagent de le devenir.

Pour prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo-injecteur ne doit être utilisé que par un seul patient.

Une fois vides, la cartouche BASAGLAR et le stylo-injecteur BASAGLAR KwikPen ne doivent jamais être réutilisés; ils doivent alors être jetés de façon appropriée.

Le patient doit être invité à consulter le feuillet de renseignements destinés au consommateur pour obtenir plus d'information sur BASAGLAR. Il convient aussi de lui demander de se référer au mode d'emploi du stylo-injecteur BASAGLAR KwikPen et des stylos réutilisables de Lilly pour plus de détails sur l'utilisation de ces dispositifs.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BASAGLAR est une solution aqueuse, limpide et incolore, destinée à une administration sous-cutanée.

BASAGLAR est offert en cartouche ou dans un stylo-injecteur d'insuline prérempli KwikPen :

- cartouche, 3 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte;
- stylo-injecteur prérempli KwikPen, 3 mL, 100 unités/mL, 5 stylos-injecteurs/boîte;
- stylo-injecteur prérempli KwikPen, 3 mL, 100 unités/mL, 1 stylo-injecteur/boîte.

Les formats et les présentations ne sont pas nécessairement tous commercialisés.

La cartouche est conçue pour être utilisée uniquement avec les dispositifs d'administration d'insuline de Lilly. On ne doit pas mélanger d'autres insulines dans la cartouche de BASAGLAR ni réutiliser celle-ci.

Un millilitre de BASAGLAR contient 100 unités d'insuline glargine. Un millilitre de la solution contient aussi les excipients suivants : glycérine, *m*-crésol, oxyde de zinc, eau pour injection. BASAGLAR a un pH de 4 environ. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse sont ajoutés pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

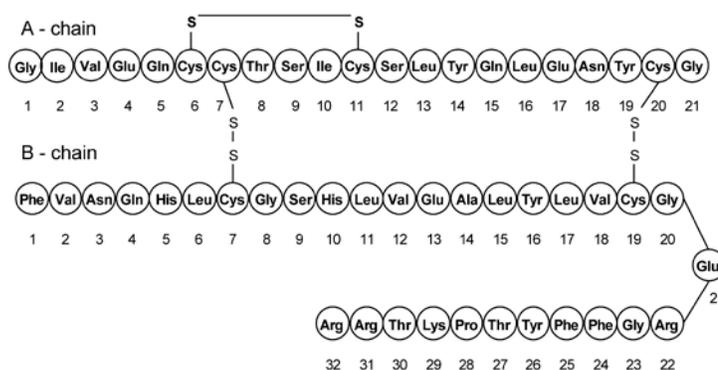
Dénomination commune : Insuline glargine (source ADNr)

Nom chimique : 21^A -Gly-30^Ba-L-Arg-30^Bb-L-Arg-insuline humaine

Formule moléculaire : $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$

Poids moléculaire : 6063 daltons

Formule développée :



Description : Solide blanc ou blanchâtre

Solubilité : Très soluble (> 1000 mg/mL) dans une solution tampon de pH 1,2
Pratiquement insoluble (< 0,1 mg/mL) dans une solution tampon de pH 7,4 à 9,0 ainsi que dans l'eau, l'éthanol et l'acétonitrile

ESSAIS CLINIQUES

BASAGLAR^{MC} (insuline glargine [source ADNr] injectable) est un produit biologique ultérieur.

Le programme de développement clinique visant à démontrer la similitude clinique entre BASAGLAR et Lantus[®] se fonde sur des études comparatives de pharmacocinétique et de pharmacodynamie menées chez des sujets en bonne santé; des études comparatives portant sur la biodisponibilité du produit et la réponse pharmacodynamique chez des sujets en bonne santé; une étude comparative sur la durée d'action chez des patients atteints de diabète de type 1; ainsi que des études comparant l'innocuité et l'efficacité des produits réalisées chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

Études comparatives de pharmacocinétique et de pharmacodynamie

Étude pivot de pharmacocinétique et de pharmacodynamie

L'étude ABEO, une étude croisée répétée de phase 1 à quatre périodes, à répartition aléatoire et à double insu portant sur deux traitements, a été menée chez 91 sujets en bonne santé (85 hommes et 6 femmes âgés de 22 à 62 ans) en vue d'évaluer la similitude entre BASAGLAR (produit évalué) et Lantus[®] (produit de référence) sous l'angle de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. À quatre occasions distinctes, les sujets à jeun ont reçu une dose unique de 0,5 unité/kg de BASAGLAR ou de Lantus[®] par voie sous-cutanée selon la séquence suivante : BASAGLAR – Lantus[®] – BASAGLAR – Lantus[®] ou Lantus[®] – BASAGLAR – Lantus[®] – BASAGLAR. Une période de repos thérapeutique d'au moins 7 jours séparait chaque administration de la suivante. Des échantillons de sang en série ont été prélevés avant l'administration de la dose et à différents moments après celle-ci sur une période allant jusqu'à 24 heures en vue d'évaluer la pharmacocinétique du produit; un clamp euglycémique a été utilisé sur une période allant jusqu'à 24 heures afin d'en évaluer la pharmacodynamie. Les principaux paramètres pharmacocinétiques étaient la surface sous la courbe des concentrations sur 24 heures (SSC_{0-24}) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}), tandis que les principaux paramètres pharmacodynamiques étaient la quantité totale de glucose perfusée (G_{tot}) et la vitesse maximale de perfusion du glucose (R_{max}).

Le tableau 6 résume les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques évalués dans le cadre de l'étude ABEO. La figure 4 illustre les profils pharmacocinétiques de BASAGLAR et de Lantus[®]. Il a été établi que BASAGLAR possède des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques similaires à celles de Lantus[®].

Tableau 6 : Données comparatives sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de BASAGLAR et de Lantus® chez des sujets en bonne santé (étude ABEO)

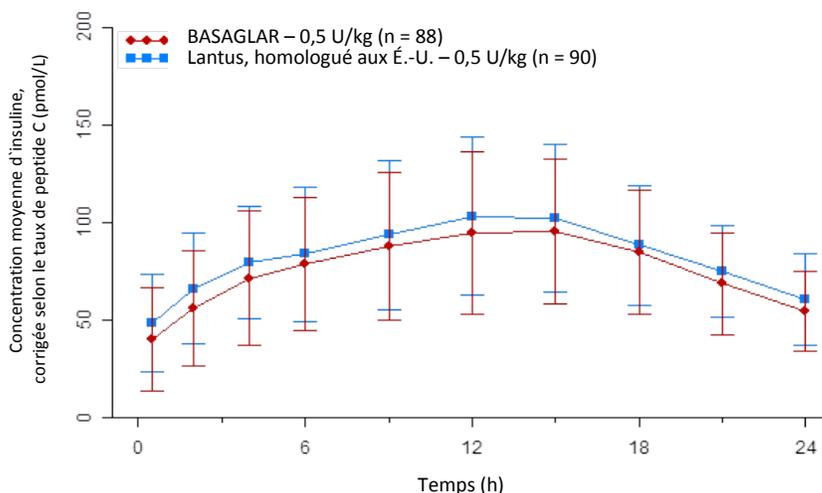
Paramètre	BASAGLAR Moyenne géométrique (% CV)	LANTUS® Moyenne géométrique (% CV)	Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés	IC à 90 % (pharmacocinétique) IC à 95 % (pharmacodynamie)
Propriétés pharmacocinétiques				
SSC ₀₋₂₄ (pmol•h/L)	1720 (42)	1900 (35)	0,90	(0,86 à 0,94)
C _{max} (pmol/L)	103 (41)	111 (34)	0,92	(0,87 à 0,96)
t _{max} (h) ^a	12,0 (2,00 à 21,0)	12,0 (2,00 à 24,0)		
Propriétés pharmacodynamiques				
G _{tot} (mg/kg) ^b	1670 (60)	1820 (74)	0,91	(0,84 à 1,00)
R _{max} (mg/kg/min) ^b	2,12 (54)	2,27 (58)	0,93	(0,87 à 0,99)

Abréviations : C_{max} = concentration plasmatique maximale; CV = coefficient de variation; G_{tot} = quantité totale de glucose perfusée pendant toute la durée d'utilisation d'un clamp euglycémique; IC = intervalle de confiance; R_{max} = vitesse maximale de perfusion du glucose; SSC₀₋₂₄ = surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à 24 heures; t_{1/2} = demi-vie d'élimination terminale; t_{max} = temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale

^a Médiane (plage de valeurs).

^b Les estimations des paramètres G_{tot} et R_{max} reposent sur les profils de vitesse de perfusion du glucose lissés par régression locale pondérée (LOESS).

Figure 4 : Concentration moyenne (± écart-type) d'insuline sérique, corrigée pour tenir compte du taux de peptide C, en fonction du temps écoulé après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de BASAGLAR (0,5 U/kg) et de Lantus® (0,5 U/kg)



Production d'anticorps – BASAGLAR

Dans une étude de 52 semaines (ABEB) avec répartition aléatoire menée chez des patients atteints de diabète de type 1, 107 patients sur 265 (40,4 %) traités par BASAGLAR ont présenté des anticorps anti-insuline détectables au moins une fois au cours de la période de traitement comparativement à 105 patients sur 267 (39,3 %) traités par Lantus[®] (tableau 7).

Dans une étude de 24 semaines (ABEC) avec répartition aléatoire menée chez des patients atteints de diabète de type 2, 56 patients sur 365 (15,3 %) traités par BASAGLAR ont présenté des anticorps anti-insuline détectables au moins une fois au cours de la période de traitement comparativement à 40 patients sur 365 (11,0 %) traités par Lantus[®]. Parmi les patients recevant Lantus[®] auparavant, 29 des 151 (19,2 %) traités par BASAGLAR ont présenté des anticorps anti-insuline détectables au moins une fois au cours de la période de traitement comparativement à 11 des 139 (7,95 %) traités par Lantus[®]. Parmi les patients n'ayant jamais reçu d'insuline auparavant, 27 des 214 (12,6 %) traités par BASAGLAR ont présenté des anticorps anti-insuline détectables au moins une fois au cours de la période de traitement comparativement à 29 des 226 (12,8 %) traités par Lantus[®] (tableau 7). Le taux moyen d'anticorps (pourcentage d'anticorps liants) à 52 semaines chez les patients atteints de diabète de type 1 était de 2,04 % dans le groupe BASAGLAR comparativement à 1,98 % dans le groupe Lantus[®]; chez les patients atteints de diabète de type 2 traités pendant 24 semaines, il était de 3,72 % dans le groupe BASAGLAR comparativement à 2,38 % dans le groupe Lantus[®].

Le taux de production d'anticorps n'a pas semblé être en corrélation avec le taux d'HbA_{1c} ou la dose d'insuline ni avec la survenue ou la fréquence de l'hypoglycémie. L'effet à long terme de l'immunogénicité de BASAGLAR est inconnu.

Tableau 7 : Proportion de patients chez qui des anticorps ont été détectés, selon le groupe de traitement et la présence d'anticorps au départ – études ABEB et ABEC

Étude	Population	Visite	BASAGLAR		Lantus [®]	
			N ^{bre} de patients (a)	N ^{bre} (%) de patients chez qui des anticorps ont été détectés	N ^{bre} de patients (a)	N ^{bre} (%) de patients chez qui des anticorps ont été détectés
ABEB	Ensemble d'analyse intégral	Départ	265	45 (17,0)	267	55 (20,6)
		Semaine 24 Ensemble	265	80 (30,2)	267	90 (33,7)
		Semaine 52 Ensemble	265	107 (40,4)	267	105 (39,3)
		Semaine 52 (RADO)	265	73 (27,5)	267	59 (22,1)
ABEC	Ensemble d'analyse intégral	Départ	365	20 (5,5)	365	13 (3,6)
		Semaine 24 Ensemble	365	56 (15,3)	365	40 (11,0)
		Semaine 24 (RADO)	365	30 (8,2)	365	22 (6,0)
ABEC	Patients prenant Lantus [®] auparavant	Départ	151	10 (6,6)	139	6 (4,4)
		Semaine 24 Ensemble	151	29 (19,2)	139	11 (7,9)
		Semaine 24 (RADO)	151	13 (8,6)	139	5 (3,6)

Étude	Population	Visite	BASAGLAR		Lantus [®]	
			N ^{bre} de patients (a)	N ^{bre} (%) de patients chez qui des anticorps ont été détectés	N ^{bre} de patients (a)	N ^{bre} (%) de patients chez qui des anticorps ont été détectés
ABEC	Patients n'ayant jamais pris d'insuline	Départ	214	10 (4,7)	226	7 (3,1)
		Semaine 24 Ensemble	214	27 (12,6)	226	29 (12,8)
		Semaine 24 (RADO)	214	17 (7,9)	226	17 (7,5)

(a) Seuls les patients qui présentaient des anticorps anti-insuline détectables ou non détectables au début de l'étude et après ont été inclus dans l'analyse.

(b) Test exact de Fisher

RADO = report en aval de la dernière observation

Études cliniques comparant l'efficacité et l'innocuité chez l'adulte

L'innocuité et l'efficacité du traitement unique quotidien par BASAGLAR ont été comparées à celles du traitement unique quotidien par Lantus[®] dans le cadre d'une étude ouverte à répartition aléatoire avec comparateur actif et groupes parallèles menée chez 535 adultes atteints du diabète de type 1 (étude ABEB, aussi appelée ELEMENT 1). Les facteurs de stratification au moment de la répartition aléatoire étaient les suivants : pays, taux d'HbA_{1c} (< 8,5 vs ≥ 8,5 %), moment où l'insuline basale était injectée (le jour, le soir/au coucher). Comme le montre le tableau 9, des résultats similaires ont été observés sur le plan de l'efficacité au cours de cette étude de non-infériorité où la période de traitement prévue était de 52 semaines et où l'évaluation du principal paramètre d'évaluation de l'efficacité avait lieu à 24 semaines.

L'innocuité et l'efficacité du traitement unique quotidien par BASAGLAR ont également été comparées à celles du traitement unique quotidien par Lantus[®] dans le cadre d'une étude à double insu et à répartition aléatoire avec comparateur actif et groupes parallèles menée chez 756 adultes atteints de diabète de type 2 (étude ABEC, aussi appelée ELEMENT 2). Les facteurs de stratification au moment de la répartition aléatoire étaient les suivants : pays, taux d'HbA_{1c} (< 8,5 vs ≥ 8,5 %), recours à une sulfonurée (oui/non), moment où l'insuline basale était injectée (le jour, le soir/au coucher). Des résultats similaires ont été observés sur le plan de l'efficacité au cours de cette étude de non-infériorité (tableau 10).

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient généralement équilibrées dans l'ensemble des groupes de traitement de chacune des études. Les populations étaient surtout composées de patients de race blanche (étude ABEB : 73,8 % des patients traités par BASAGLAR et 75,3 % des patients traités par Lantus[®]; étude ABEC : 80,3 % des patients traités par BASAGLAR et 76,6 % des patients traités par Lantus[®]). L'âge moyen des patients était de 41,2 ans dans l'étude ABEB (41,0 ans dans le groupe BASAGLAR et 41,4 ans dans le groupe Lantus[®]) et de 58,8 ans dans l'étude ABEC (59,0 ans dans le groupe BASAGLAR et 58,7 ans dans le groupe Lantus[®]). Dans l'étude ABEB, 14 patients (5,2 %) du groupe BASAGLAR et 11 patients (4,1 %) du groupe Lantus[®] avaient ≥ 65 ans. Dans l'étude ABEC, 112 patients (29,8 %) du groupe BASAGLAR et 102 patients (26,8 %) du groupe Lantus[®] avaient ≥ 65 ans. Peu de patients avaient ≥ 75 ans (étude ABEB : 2 [0,7 %] dans le groupe BASAGLAR et 0 dans le groupe Lantus[®]; étude ABEC : 21 [5,6 %] dans le groupe BASAGLAR et 13 [3,4 %] dans le groupe Lantus[®]). La durée moyenne du diabète était de 16,4 ans dans l'étude ABEB (16,2 ans dans le groupe BASAGLAR et 16,6 ans

dans le groupe Lantus[®]) et de 11,5 ans dans l'étude ABEC (11,7 ans dans le groupe BASAGLAR et 11,2 ans dans le groupe Lantus[®]).

Dans l'ensemble, le taux moyen d'HbA_{1c} était de 7,77 % au début de l'étude ABEB (BASAGLAR : 7,75 %; Lantus[®] : 7,79 %) et de 8,33 % au début de l'étude ABEC (BASAGLAR : 8,34 %; Lantus[®] : 8,31 %).

Les données issues des deux études cliniques de phase 3 démontrent une efficacité comparable entre les produits, le principal critère de non-infériorité de BASAGLAR par rapport Lantus[®] ayant été satisfait et la variation du taux d'HbA_{1c} après 24 semaines chez les patients atteints de diabète de type 1 (ABEB) et de type 2 (ABEC) se situant entièrement dans la plage des valeurs limites prédéterminée de $\pm 0,4$ %.

Le tableau 8 résume les méthodologies des études ABEB et ABEC.

Tableau 8 : Résumé des données démographiques des essais cliniques portant sur une indication en particulier

Étude	Méthodologie et durée de l'essai	Posologie et voie d'administration	Participants à l'étude (n) Ensemble d'analyse intégral	Âge moyen (plage)	Sexe n (%)
ABEB (diabète de type 1) ELEMENT 1	Étude multinationale, prospective, ouverte et multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire, avec comparateur actif et groupes parallèles, portant sur deux traitements et visant à comparer BASAGLAR et Lantus [®] , chacun administré en association avec de l'insuline lispro prandiale chez des patients adultes atteints de diabète de type 1 24 semaines de traitement, 28 semaines de prolongation sans insu avec comparateur actif, 4 semaines de suivi au terme du traitement	BASAGLAR était administré initialement à la même dose que l'insuline basale injectée une fois par jour avant l'étude. L'insuline lispro était administrée aux repas à la même dose que l'insuline prandiale injectée avant l'étude, pour autant que l'hypoglycémie était évitée. Les investigateurs ont formulé des recommandations visant l'ajustement des doses d'insuline basale et d'insuline administrée en bolus pour permettre l'atteinte des cibles glycémiques.	535 patients ont reçu le médicament à l'étude (ensemble d'analyse intégral) BASAGLAR : 268 patients Lantus [®] : 267 patients	41,2 ans Plage : 18,3 à 81,4 ans	Femmes : 225 (42 %) Hommes : 310 (58 %)

Étude	Méthodologie et durée de l'essai	Posologie et voie d'administration	Participants à l'étude (n) Ensemble d'analyse intégral	Âge moyen (plage)	Sexe n (%)
ABEC (diabète de type 2) ELEMENT 2	<p>Étude multinationale, prospective et multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire et à double insu, avec comparateur actif et groupes parallèles, portant sur deux traitements et visant à comparer BASAGLAR et Lantus[®], chacun administré en association avec au moins deux antihyperglycémiant oraux chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline ou prenant déjà Lantus[®] une fois par jour</p> <p>24 semaines de traitement, 4 semaines de suivi au terme du traitement</p>	<p>Chez les patients n'ayant jamais pris d'insuline, BASAGLAR était administré initialement à la dose de 10 unités par jour. Chez les patients prenant déjà Lantus[®], la dose initiale de BASAGLAR était celle à laquelle Lantus[®] était injecté avant l'étude.</p> <p>Tous les patients devaient ensuite suivre un algorithme posologique qu'ils pouvaient ajuster eux-mêmes sous la supervision de l'investigateur tout au long de l'étude.</p>	<p>756 patients ont reçu le médicament à l'étude (ensemble d'analyse intégral)</p> <p>BASAGLAR : 376 patients</p> <p>Lantus[®] : 380 patients</p>	<p>58,8 ans</p> <p>Plage : 23,4 à 84,3 ans</p>	<p>Femmes : 378 (50 %)</p> <p>Hommes : 378 (50 %)</p>

Résultats des études

Le paramètre d'évaluation principal dans les deux études était la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs de départ à 24 semaines. Les deux études ont permis de confirmer la non-infériorité du traitement unique quotidien par BASAGLAR par rapport au traitement unique quotidien par Lantus[®] au moyen de valeurs limites de non-infériorité de 0,4 % et de 0,3 % (ensemble d'analyse intégral). En outre, selon les analyses prévues au protocole, BASAGLAR et Lantus[®] ont présenté une efficacité comparable dans les deux études quant à la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs de départ à 24 semaines, selon la valeur limite de 0,4 %.

Tableau 9 : Résumé des résultats comparant l'efficacité de BASAGLAR à celle de Lantus® chez des patients atteints de diabète de type 1 – étude ABEB

	Étude ABEB (diabète de type 1) À 24 semaines N = 535		Étude ABEB (diabète de type 2) À 52 semaines N = 534	
	BASAGLAR n = 268	Lantus® n = 267	BASAGLAR n = 267	Lantus® n = 267
HbA_{1c} (%)^c				
Nombre de patients au moment de l'évaluation ^a	256	258	248	246
Moyenne au départ	7,76	7,79	7,76	7,79
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés par rapport aux valeurs de départ ^b	-0,38	-0,48	-0,29	-0,30
Différence moyenne entre les traitements selon la méthode des moindres carrés (BASAGLAR – Lantus®)*	0,103		0,016	
IC à 95 % d'après la différence entre les traitements	(-0,009 à 0,215)		(-0,107 à 0,140)	
Dose d'insuline basale (U/jour)				
Nombre de patients ^a	268	266	268	266
Moyenne au départ	25,1	23,3	25,1	23,3
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés par rapport aux valeurs de départ ^b	2,0	2,0	2,7	2,4
Dose totale d'insuline (U/jour)				
Nombre de patients ^a	264	266	264	266
Moyenne au départ	55,5	52,8	55,5	52,8
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés par rapport aux valeurs de départ ^b	0,7	0,6	2,9	2,9

^a L'analyse n'englobait que les patients chez qui la valeur de départ et au moins une valeur de la variable de réponse au traitement obtenue après le début de l'étude étaient connues.

^b La variation entre le début et la fin de l'étude est exprimée sous forme de valeurs moyennes, calculées selon la méthode des moindres carrés, de façon à refléter la correction apportée pour tenir compte des facteurs méthodologiques de l'étude. Les valeurs de départ sont exprimées sous forme de moyennes non corrigées.

^c Un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) a été utilisé.

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance; n = nombre de patients dans un sous-groupe donné; N = nombre total de patients

* Méthode d'analyse de non-infériorité : La non-infériorité de BASAGLAR par rapport à Lantus® a été constatée dans le cadre de la principale comparaison des traitements en fonction de valeurs limites de non-infériorité de 0,4 % et de 0,3 %, compte tenu de la population de l'ensemble d'analyse intégral. L'analyse de non-infériorité prévue ne visait que le taux d'HbA_{1c} à 24 semaines.

Tableau 10 : Résumé des résultats comparant l'efficacité de BASAGLAR à celle de Lantus® chez des patients atteints de diabète de type 2 – étude ABEC

	Étude ABEC (diabète de type 2) À 24 semaines N = 756	
	BASAGLAR n = 376	Lantus® n = 380
HbA_{1c} (%)^c		
Nombre de patients au moment de l'évaluation ^a	331	329
Moyenne au départ	8,35	8,31
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés par rapport aux valeurs de départ ^b	-1,26	-1,31
Différence moyenne entre les traitements selon la méthode des moindres carrés (BASAGLAR – Lantus®)*	0,051	
IC à 95 % d'après la différence entre les traitements	(-0,095 à 0,196)	
Dose d'insuline basale (U/jour)		
Nombre de patients ^a	374	379
Moyenne au départ	15,4	12,0
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés par rapport aux valeurs de départ ^b	32,3	32,6
Dose totale d'insuline (U/jour)		
Nombre de patients ^a	s. o.	s. o.
Moyenne au départ	s. o.	s. o.
Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés par rapport aux valeurs de départ ^b	s. o.	s. o.

^a L'analyse n'englobait que les patients chez qui la valeur de départ et au moins une valeur de la variable de réponse au traitement obtenue après le début de l'étude étaient connues.

^b La variation entre le début et la fin de l'étude est exprimée sous forme de valeurs moyennes, calculées selon la méthode des moindres carrés, de façon à refléter la correction apportée pour tenir compte des facteurs méthodologiques de l'étude. Les valeurs de départ sont exprimées sous forme de moyennes non corrigées.

^c Un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) a été utilisé.

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance; n = nombre de patients dans un sous-groupe donné; N = nombre total de patients; s. o. = sans objet

* Méthode d'analyse de non-infériorité : La non-infériorité de BASAGLAR par rapport à Lantus® a été constatée dans le cadre de la principale comparaison des traitements en fonction de valeurs limites de non-infériorité de 0,4 % et de 0,3 %, compte tenu de la population de l'ensemble d'analyse intégral (EAI). L'analyse de non-infériorité prévue ne visait que le taux d'HbA_{1c} à 24 semaines.

Poids corporel

Dans l'étude ABEB, la variation moyenne du poids corporel par rapport aux valeurs de départ était de 0,36 kg sous BASAGLAR et de 0,12 kg sous Lantus® à 24 semaines; à 52 semaines, elle était de 0,71 kg et de 0,36 kg respectivement. Dans l'étude ABEC, la variation moyenne du poids corporel par rapport aux valeurs de départ était de 1,78 kg sous BASAGLAR et de 2,02 kg sous Lantus® à 24 semaines.

Dose d'insuline basale

Dans l'étude ABEB, la variation de la dose d'insuline basale entre le début de l'étude et toute visite ou tout moment de l'évaluation (RADO) était similaire dans les groupes BASAGLAR et Lantus®. La dose d'insuline basale réelle au moment de l'évaluation (RADO) et les valeurs réelles ajustées en fonction du poids (U/kg/jour) étaient également similaires dans ces deux groupes. De même, les valeurs réelles non ajustées en fonction du poids (U/jour) aux semaines 36, 44 et 52 étaient aussi similaires dans les deux groupes de traitement.

Dans l'étude ABEC, la dose d'insuline basale quotidienne réelle au moment de l'évaluation (RADO) et la variation de la dose d'insuline basale (U/jour ou U/kg/jour) entre le début de l'étude et toute visite ou le moment de l'évaluation (RADO) étaient similaires dans les groupes BASAGLAR et Lantus®.

Dose totale d'insuline

Dans l'étude ABEB, les augmentations de la dose totale moyenne d'insuline entre le début de l'étude et le moment de l'évaluation ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

Diabète de type 1 chez l'enfant

Aucun essai clinique sur BASAGLAR n'a été réalisé chez des enfants (> 6 ans) atteints de diabète de type 1. L'utilisation de BASAGLAR chez les enfants de plus de 6 ans se fonde sur la similitude que présentent BASAGLAR et Lantus® au chapitre de la qualité du produit et sur la similitude qui existe entre la physiopathologie du diabète de type 1 au sein de la population pédiatrique et celle de la population étudiée (adultes atteints de diabète de type 1). Par ailleurs, des études comparatives portant sur la pharmacocinétique humaine dans un cadre non clinique ainsi que sur l'efficacité et l'innocuité dans un cadre clinique ont été menées en vue de démontrer que les profils cliniques de BASAGLAR et du produit de référence (Lantus®) sont comparables.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Étant donné que BASAGLAR est un produit biologique ultérieur et que les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'insuline glargine ont déjà été décrites pour le médicament biologique de référence, Lantus®, cette section résume les résultats des études comparatives menées en vue de comparer les propriétés pharmacologiques de BASAGLAR et de Lantus®.

Liaison au récepteur de l'insuline : D'après des études comparatives *in vitro* (DBT149 et DBT93), BASAGLAR et Lantus® présentent une affinité similaire pour le récepteur de l'insuline (isoformes A et B).

Dans le cadre des études comparatives (DBT149 et DBT93) faisant appel à un panel de huit différents dosages *in vitro*, les insulines glargines BASAGLAR et Lantus® ont présenté des propriétés pharmacologiques similaires *in vitro*, d'après leur affinité pour le récepteur de l'insuline humaine (hIR) et le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline humaine de type 1 (hIGF-1R), l'activation du hIR, la lipogenèse *de novo* ou l'activité métabolique intrinsèque dans les adipocytes et le potentiel mitogène.

TOXICOLOGIE

Étant donné que BASAGLAR est un produit biologique ultérieur et que le profil toxicologique de l'insuline glargine chez l'animal a déjà été décrit pour le médicament biologique de référence, Lantus®, cette section résume les résultats des études comparatives menées en vue de comparer les profils de toxicité de BASAGLAR et de Lantus®.

Données comparatives sur les profils de toxicité de BASAGLAR et de Lantus®

Le profil de toxicité du BASAGLAR a été caractérisé par rapport à celui de Lantus® dans le cadre d'études distinctes de toxicité subchronique menées durant un mois chez des rats non diabétiques (tableau 11), notamment au moyen d'évaluations glucodynamiques et toxicocinétiques. La toxicité de doses multiples de BASAGLAR a été évaluée chez des rats à des doses de 0, de 0,3, de 1,0, et de 3,0/2,0 mg/kg administrées par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 4 semaines (étude 8229488). Dans une seconde étude de toxicité à doses multiples (étude 8259267), BASAGLAR a été administré à raison de 0, de 0,3, de 1,0 et de 2,0 mg/kg pendant 4 semaines. Lantus® était le produit de référence dans ces deux études et a été administré à d'autres animaux aux mêmes doses que BASAGLAR.

Pour BASAGLAR et Lantus®, ces études ont montré un spectre similaire d'effets toxiques typiquement associés à une hyperinsulinémie et/ou une hypoglycémie soutenue, notamment des signes cliniques, la polyphagie, la neuropathie et l'atrophie des cellules des îlots pancréatiques (tableau 11). Des signes microscopiques cutanés et sous-cutanés ont été également observés. L'effet toxique limitant la dose de BASAGLAR et de Lantus® chez les rats était l'hypoglycémie grave, qui se manifestait par des signes cliniques de toxicité et entraînait parfois un état moribond ou le décès. La dose maximale tolérée de BASAGLAR et de Lantus® était de 0,3 mg/kg. Tous les résultats ont été jugés caractéristiques des analogues de l'insuline chez les animaux et étaient facilement surveillés chez les sujets humains par dosage systématique du glucose sérique. La marge d'innocuité était modérée chez les animaux (15,9 fois supérieure), mais de telles marges ne sont pas inhabituelles dans le contexte de développement d'analogues de l'insuline. En conclusion, BASAGLAR et Lantus® ont présenté des profils de toxicité similaires (tableau 11).

Tableau 11 : Comparaison des données importantes issues des études de toxicité subchronique comparatives menées durant un mois sur BASAGLAR

Étude	8259267	8229488
Agents	BASAGLAR et Lantus® (homologué en Europe)	BASAGLAR et Lantus® (homologué aux É.-U.)
Doses	0, 0,3, 1,0, 2,0 mg/kg	0, 0,3, 1,0, 3,0/2,0 mg/kg
PC/PD	Jours 1 et 29	Jours 1, 15 et 29/32
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> • La DMT de BASAGLAR et de Lantus a été dépassée à $\geq 1,0$ mg/kg en raison de multiples décès et signes cliniques liés à l'hypoglycémie • Des cas d'hypoglycémie sont survenus dans tous les groupes traités par BASAGLAR et Lantus® : <ul style="list-style-type: none"> ○ Durée liée à la dose ○ \uparrow compensatoire de la CN et du GP à 2,0 mg/kg • Dégénérescence du nerf sciatique sous BASAGLAR et sous Lantus® à 2,0 mg/kg • Atrophie des cellules des îlots pancréatiques sous BASAGLAR et Lantus® à $\geq 1,0$ mg/kg • \uparrow du tissu adipeux cutané/sous-cutané sous BASAGLAR et Lantus® à $\geq 1,0$ mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • La DMT de BASAGLAR et de Lantus a été dépassée à $\geq 1,0$ mg/kg en raison de multiples décès et signes cliniques liés à l'hypoglycémie • Des cas d'hypoglycémie sont survenus dans tous les groupes traités par BASAGLAR et Lantus® : <ul style="list-style-type: none"> ○ Durée liée à la dose ○ \uparrow compensatoire de la CN et du GP à 3,0/2,0 mg/kg • Dégénérescence du nerf sciatique sous BASAGLAR et sous Lantus® à 3,0/2,0 mg/kg • Atrophie des cellules des îlots pancréatiques sous BASAGLAR et Lantus® à $\geq 1,0$ mg/kg • \uparrow du tissu adipeux cutané/sous-cutané sous BASAGLAR et Lantus® à $\geq 0,3$ mg/kg
DMT	BASAGLAR et Lantus® : 0,3 mg/kg	BASAGLAR et Lantus® : 0,3 mg/kg

Abréviations : CN = consommation de nourriture; DMT = dose maximale tolérée; GP = gain pondéral; PC = pharmacocinétique; PD = pharmacodynamie.

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Les données non cliniques (sur le produit de référence Lantus®) ne révèlent aucun risque particulier chez l'humain au terme d'études classiques portant sur l'innocuité pharmacologique, la toxicité de doses multiples, la génotoxicité, la cancérogénicité ou la toxicité pour la reproduction.

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* January 2002;25 (suppl. 1):S90-S93.
2. American Diabetes Association. Gestational diabetes. *Diabetes Care* January 2002;25 (suppl. 1):S94-S96.
3. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* January 2002;25 (suppl. 1):S112-S115.
4. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* January 2004;27 (suppl. 1):S106-S109.
5. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* January 2002;25 (suppl. 1):S82-S85.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* January 2002;25 (suppl. 1):213-229.
7. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997;349:47-51.
8. Birkeland KI. Improving glycaemic control with current therapies. *Diabet Med* 1998;15 (suppl. 4):S13-S19.
9. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, Pollom RK, Prince MJ. Efficacy and Safety of LY2963016 Insulin Glargine Compared with Insulin Glargine (Lantus[®]) in Patients with Type 1 Diabetes in a Randomised Controlled Trial (The ELEMENT 1 Study) [publication en ligne avant la version imprimée, 14 mai 2015]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. ION : 10.1111/dom.12946.
10. Bolli GB, Gale EAM. Hypoglycemia. In : Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, Angleterre, John Wiley & Sons, 1992, 1131-1149.
11. Davidson JK, Galloway JA, Chance RE. Insulin therapy. In : Davidson JK. *Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-Oriented Approach*. New York, Thieme Medical Publishers, Inc., 1991, 266-332.
12. Deeg M, Ilag L, Huster WJ, Pollom RK, Zielonka JS, Prince MJ, Konrad RJ. Evaluation of Immunogenicity of LY2963016 Insulin Glargine Compared with Lantus[®] Insulin Glargine in Patients with T1DM or T2DM [résumé 70-OR]. *Diabetes* 2014;63 (suppl. 1):A19.
13. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C *et al.* Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabetic Med* 2008;25:993-6.

14. Investigateurs de l'essai ORIGIN, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
15. Heise T, Zhang X, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Linnebjerg H. Duration of Action of 2 Insulin Glargine Products, LY2963016 and Lantus[®], in Subjects with Type I Diabetes Mellitus (T1DM) [résumé 891-P]. *Diabetes* 2014;63 (suppl. 1):A228.
16. Home PD, Alberti KGMM. Insulin therapy. In : Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, Angleterre, John Wiley & Sons, 1992, 831-863.
17. Koda-Kimble MA, Rotblatt MD. Diabetes mellitus. In : Young LY, Koda-Kimble MA, eds. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. Vancouver, Applied Therapeutics Inc. 1992, 72.1-72.53.
18. Monographie de Lantus[®], sanofi-aventis, juillet 2015.
19. Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S *et al.* Use of insulin glargine throughout pregnancy in 102 women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:209-12.
20. Linnebjerg H, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, Ferreira MM, Soon D, Zhang X. Comparative Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-approved Versions of Lantus[®] Insulin Glargine in Healthy Subjects [résumé 889-P]. *Diabetes* 2014;63 (suppl. 1):A227.
21. Marshall SM, Walker M, Alberti KGMM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic non-ketotic coma. In : Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, Angleterre, John Wiley & Sons, 1992, 1152-1164.
22. Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long-acting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen. *Diabetes Care* 2000;23:557-9.
23. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G *et al.* Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res and Clin Pract* 2010;89:46-51.
24. Owens R, Kahl SD, Ruan X, Zhang C, Moyers JS, Farmen MW, Michael MD. The in vitro Pharmacology of LY IGLar (LY2963016) a New Insulin Glargine Product [résumé 1033-P]. *Diabetes*. 2015;64 (suppl. 1):A265.
25. Pantalone KM, Faiman C, Olansky L. Insulin glargine use during pregnancy. *Endocr Pract* 2011;17:448-55.

26. Persson B, Lunell NO. Diabetes mellitus and pregnancy. In : Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, Angleterre, John Wiley & Sons, 1992, 1085-1101.
27. Peters AL, Davidson MB. Aging and diabetes. In : Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, Angleterre, John Wiley & Sons, 1992, 1103-1128.
28. Pickup JC, Williams G, eds. The pharmacokinetics of insulin. In : Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1997, 32.1-32.14.
29. Pickup JC, Williams G, eds. Insulin injection treatment and its complications. In : Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1997, 33.1-33.20.
30. Pickup JC, Williams G, eds. Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar non-ketotic syndrome and lactic acidosis. In : Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1997, 39.1-39.23.
31. Pickup JC, Williams G, eds. Hypoglycaemia in diabetes mellitus. In : Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1997, 40.1-40.23.
32. Pickup JC, Williams G, eds. Pregnancy and diabetes mellitus. In : Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1997, 72.1-72.34.
33. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A *et al.* Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010;33:29-33.
34. E. Pollex, M.E. Moretti, G. Koren *et al.* Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45:9-16.
35. Ratner RE. Type 2 diabetes mellitus: The grand overview. *Diabetic Med* 1998;15(suppl. 4):S4-S7.
36. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A *et al.* Similar Efficacy and Safety of LY2963016 Insulin Glargine and Insulin Glargine (Lantus®) in Patients with Type 2 Diabetes Previously Treated with Insulin Glargine or Insulin-naïve: A Randomized, Double-blind Controlled Trial (The ELEMENT 2 Study) [publication en ligne avant la version imprimée, 30 avril 2015]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. ION : 10.1111/dom.12482.
37. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* juin 1990;13(6):610-630.
38. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Comparative Trial Between Insulin Glargine and NPH Insulin in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:2005-2006.

39. Skyler JS. Lessons from studies of insulin in pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1986;9(6):666-668.
40. Unger RH, Grundy S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia* mars 1985;28(3):119-121.
41. Zhang X, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Tan LH, Soon D, Linnebjerg H. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of 2 Insulin Glargine Products, LY2963016 and Lantus[®], in Healthy Subjects at 2 Dose Levels [résumé 890P]. *Diabetes* 2014;63(suppl. 1):A227-A228.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CARTOUCHES BASAGLAR^{MC}

Insuline glargine (source ADNr)
Solution pour injection à 100 unités/mL

BASAGLAR^{MC} KWIKPEN[®]

Insuline glargine (source ADNr)
Solution pour injection à 100 unités/mL

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de BASAGLAR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. BASAGLAR^{MC} est un produit biologique ultérieur (PBU), c'est-à-dire un médicament protéique, approuvé en raison de sa ressemblance avec un autre médicament protéique dont la vente a déjà été approuvée au Canada. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur BASAGLAR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

BASAGLAR (insuline glargine [source ADNr] injectable), un analogue recombiné de l'insuline humaine, est un médicament hypoglycémiant à action prolongée qui doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau) une fois par jour. BASAGLAR est indiqué pour le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang). BASAGLAR est aussi indiqué dans le traitement des enfants (de plus de 6 ans) atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur hyperglycémie.

Effets de ce médicament :

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Votre organisme a besoin de cette hormone pour bien assimiler les aliments, les sucres en particulier. Le diabète survient quand le pancréas ne peut produire suffisamment d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme ou lorsque ce dernier ne peut utiliser de façon adéquate l'insuline qu'il produit normalement.

Quand l'organisme ne produit plus suffisamment d'insuline, il faut lui en fournir à partir d'une source externe. Voilà pourquoi vous devez vous administrer de l'insuline injectable. BASAGLAR est un produit analogue à l'insuline produite par votre organisme.

Les solutions d'insuline injectable, comme BASAGLAR, jouent un rôle clé dans la maîtrise de votre diabète. En plus de suivre une insulinothérapie adéquate, il importe de maintenir un mode de vie sain – passant notamment par une alimentation équilibrée, l'activité physique régulière, la surveillance étroite de votre taux de sucre et le respect des recommandations de votre professionnel de santé. Ces mesures simples sont complémentaires à l'insulinothérapie et favorisent, en définitive, une meilleure maîtrise du diabète.

Votre médecin vous a demandé de vérifier régulièrement le taux de sucre dans votre sang ou votre urine. Il s'avère très important de le faire encore plus souvent si vous changez d'insuline ou si vous modifiez l'horaire d'administration de votre médicament. Si vos tests sanguins révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine démontrent régulièrement la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate, et vous devez en parler à votre professionnel de la santé.

Ayez toujours une réserve de BASAGLAR sous la main. En outre, portez en tout temps un bracelet d'alerte médicale et une carte indiquant que vous êtes diabétique pour avoir l'assurance de recevoir un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas BASAGLAR :

- si vous êtes allergique à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant du contenant;
- si vous souffrez d'acidocétose diabétique;
- pour des injections par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ingrédients médicinaux :

L'ingrédient actif contenu dans BASAGLAR est l'insuline glargine (source ADNr).

Ingrédients non médicinaux :

Les cartouches de 3 mL et le stylo-injecteur KwikPen contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : glycérine, *m*-crésol, oxyde de zinc, eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium sont ajoutés pour ajuster le pH.

Formes posologiques :

BASAGLAR est une solution injectable (100 unités/mL) offerte dans les formats suivants :

- cartouche de 3 mL, boîte de 5 (à utiliser seulement avec les stylos-injecteurs d'insuline réutilisables de Lilly);
- stylo-injecteur prérempli KwikPen de 3 mL, boîte de 5.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (taux faible de sucre dans le sang) est l'effet indésirable le plus courant de l'insuline, y compris BASAGLAR.
- Il est recommandé de surveiller le taux de sucre chez tous les patients atteints de diabète.
- Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou la mort.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement.
- BASAGLAR ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- **BASAGLAR ne doit pas être mélangé avec une autre insuline ni dilué dans une autre solution, car cela pourrait entraîner un effet inattendu.**
- La solution BASAGLAR ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la cartouche.

Il pourrait être nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique oral concomitant.

L'administration de thiazolidinédiones (telles que la rosiglitazone et la pioglitazone), seules ou avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), a été associée à de l'insuffisance cardiaque et à une enflure des membres inférieurs. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si des symptômes d'essoufflement, de fatigue, d'intolérance à l'effort ou d'enflure des membres inférieurs se manifestent pendant la prise de ces agents.

Des cas de confusion de l'insuline glargine et d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à courte durée d'action, ont été signalés. Afin d'éviter cette situation, vérifiez toujours l'étiquette de votre préparation d'insuline avant chaque injection.

L'hypokaliémie (taux faible de potassium) peut être un effet indésirable de tous les types d'insuline. Vous pourriez y être plus exposé si vous prenez des hypokaliémisants ou si vous subissez une perte de potassium attribuable à d'autres causes (p. ex., la diarrhée). Les symptômes d'hypokaliémie sont notamment les suivants : fatigue, faiblesse ou spasmes musculaires, constipation, fourmillements ou engourdissement, sensation de battements cardiaques sautés ou palpitations.

Si vous souffrez de rétinopathie diabétique (affection touchant la rétine) et que votre glycémie (taux de sucre dans le sang)

accuse une variation importante, il se pourrait que la rétinopathie s'aggrave de façon passagère. Parlez-en à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser BASAGLAR si :

- vous prévoyez avoir un enfant, êtes enceinte ou allaitez;
- vous prenez tout autre médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

D'autres médicaments, notamment ceux en vente libre, et certains suppléments alimentaires (comme les vitamines) peuvent altérer les effets de l'insuline. Votre professionnel de la santé pourrait devoir modifier votre dose d'insuline ou celle des autres médicaments que vous prenez. Consultez la section « Utilisation appropriée de ce médicament » ci-dessous pour prendre connaissance des interactions médicamenteuses possibles avec l'insuline.

MODE D'EMPLOI

Le médecin vous a recommandé le type d'insuline qu'il croit être le mieux adapté à vos besoins. **N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.**

BASAGLAR est une solution limpide qui ressemble à certaines insulines à courte durée d'action. Vérifiez toujours le nom de l'insuline figurant sur l'étiquette de l'emballage et de la cartouche que le pharmacien vous remet pour vous assurer qu'il s'agit bien du produit recommandé par votre médecin.

Il est important d'utiliser la cartouche BASAGLAR uniquement avec les stylos-injecteurs d'insuline réutilisables de Lilly. L'utilisation de la cartouche BASAGLAR avec tout autre stylo-injecteur incompatible avec elle peut entraîner une erreur de dose et des complications, comme l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie.

Bien que ce soit rare, la cartouche peut présenter des anomalies susceptibles d'empêcher la libération de la dose appropriée d'insuline. Ces anomalies comprennent le bris, le fendillement ou la détérioration de la cartouche, la présence de bulles d'air ou de mousse et l'obstruction de l'aiguille. En cas d'anomalie avérée ou soupçonnée, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec le Centre de relations avec la clientèle de Lilly (1-888-545-5972).

SUIVEZ RIGOREUSEMENT LES DIRECTIVES DE VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ SUR LE MODE D'EMPLOI DES CARTOUCHES BASAGLAR ET DU STYLO-INJECTEUR KWIKPEN POUR LIMITER LE RISQUE DE CONTAMINATION OU

D'INFECTION ET POUR ASSURER L'ADMINISTRATION DE LA DOSE APPROPRIÉE.

NE PRÊTEZ NI VOTRE STYLO-INJECTEUR, NI VOS CARTOUCHES, NI VOS AIGUILLES À QUICONQUE. Afin de prévenir la transmission possible de maladies, les patients ne doivent jamais partager la cartouche ou le stylo-injecteur servant à administrer BASAGLAR, même si l'aiguille du dispositif d'injection est changée.

Préparation de la cartouche BASAGLAR en vue de son insertion dans le stylo-injecteur d'insuline réutilisable

1. Pour éviter les erreurs lorsque vous prenez votre médicament, vérifiez l'étiquette de la cartouche d'insuline avant chaque insertion.
2. Examinez la cartouche d'insuline. La solution BASAGLAR doit être limpide, incolore et exempte de particules visibles. Ne l'utilisez pas si son aspect vous semble le moindrement inhabituel.
3. Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante pour limiter l'irritation locale au point d'injection.
4. Lavez-vous les mains.
5. Suivez rigoureusement le mode d'emploi du stylo-injecteur pour bien effectuer l'insertion de la cartouche.

Préparation du stylo-injecteur KwikPen

Veillez consulter le mode d'emploi fourni avec le stylo-injecteur BASAGLAR KwikPen.

Injection de chaque dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Examinez l'insuline. La solution BASAGLAR doit être limpide, incolore et exempte de particules visibles. Ne l'utilisez pas si son aspect vous semble le moindrement inhabituel.
3. N'agitez pas la cartouche ni le stylo-injecteur KwikPen et ne les faites pas rouler entre vos mains avant usage.
4. Retirez le capuchon protecteur.
5. Suivez le mode d'emploi du stylo-injecteur pour mettre en place ou changer l'aiguille.
6. Voyez s'il y a des bulles d'air dans la cartouche insérée dans le stylo-injecteur. Le cas échéant, éliminez-les de la façon indiquée dans le mode d'emploi du stylo-injecteur.
7. **Suivez le mode d'emploi du stylo-injecteur pour effectuer un test de sécurité ou pour amorcer le stylo-injecteur.**
8. Sélectionnez la dose appropriée de BASAGLAR conformément au mode d'emploi du stylo-injecteur.
9. On peut injecter BASAGLAR par voie sous-cutanée dans la région abdominale, la cuisse ou la partie supérieure du bras sans que cela donne lieu à une différence significative sur le plan de l'absorption du médicament. Néanmoins, il faut alterner les points d'injection dans une même région (abdomen, cuisse, fesse ou partie supérieure du bras) d'une injection à l'autre.
10. Préparez le point d'injection comme vous l'a enseigné votre professionnel de la santé

11. Insérez l'aiguille du stylo-injecteur comme vous l'a enseigné votre médecin ou votre éducateur en diabète.
12. Pour injecter BASAGLAR, suivez le mode d'emploi du stylo-injecteur.
13. Comptez lentement jusqu'à 5 avant de retirer l'aiguille du point d'injection, puis appuyez légèrement sur la peau durant quelques secondes. **NE FROTTEZ PAS LA PEAU AU NIVEAU DU POINT D'INJECTION.**
14. Retirez immédiatement l'aiguille du stylo-injecteur après chaque injection conformément au mode d'emploi du stylo-injecteur. Jetez-la dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou un contenant de plastique rigide doté d'un couvercle sécurisé ou encore suivez les directives de votre professionnel de la santé à cet égard. Ne réutilisez pas l'aiguille.

L'injection d'insuline au mauvais endroit ou de la mauvaise façon peut provoquer l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie. Ainsi, l'hypoglycémie peut se déclarer après l'injection d'insuline directement dans un vaisseau sanguin. À défaut d'être décelée ou traitée, l'hypoglycémie peut alors être suivie d'une hyperglycémie puisque BASAGLAR n'a pas été déposé sous la peau et que son absorption sera immédiate au lieu d'être retardée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie :

La posologie de BASAGLAR doit être individualisée et déterminée selon les recommandations de votre professionnel de la santé en fonction de vos besoins. Vous pouvez administrer BASAGLAR à n'importe quel moment de la journée, mais il faut que ce soit à la même heure chaque jour.

De nombreux facteurs peuvent influencer sur la dose de BASAGLAR que vous prenez habituellement, notamment les changements apportés à votre alimentation, à vos activités physiques ou à votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les directives de votre professionnel de la santé. Consultez ce dernier si vos besoins en insuline changent de façon notable. Les autres facteurs susceptibles d'influer sur votre dose d'insuline ou d'exiger des vérifications plus fréquentes du taux de sucre dans votre sang ou votre urine sont décrits ci-dessous.

Maladie

La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, de diarrhée ou de fièvre, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine et communiquez avec votre médecin conformément aux directives que vous avez reçues.

Grossesse

Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer la prise en charge du diabète.

Médicaments

Discutez toujours avec votre professionnel de la santé des médicaments que vous prenez, que ce soit des médicaments sur ordonnance ou en vente libre. Pour prévenir les interactions médicamenteuses, donnez-lui le nom de tous les produits que vous prenez; n'attendez pas pour ce faire qu'il vous demande s'il y a eu des changements. Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez des médicaments exerçant une action hyperglycémique comme des contraceptifs (oraux, injectables ou timbres par exemple), une hormonothérapie substitutive, des corticostéroïdes, une hormonothérapie thyroïdienne substitutive, des décongestionnants ou des médicaments amaigrissants. En revanche, vos besoins en insuline peuvent diminuer si vous prenez des médicaments qui ont une action hypoglycémique, notamment des antidiabétiques oraux, des salicylés (l'aspirine par exemple), des antibiotiques de type sulfamide, des médicaments servant à stabiliser la tension artérielle, dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), et certains médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiatriques, dont les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les antidépresseurs et les médicaments contre l'anxiété.

Les substances comme les bêtabloquants (médicaments utilisés notamment pour stabiliser la tension artérielle et traiter les arythmies et les palpitations cardiaques ainsi que les maux de tête) et l'alcool peuvent intensifier ou atténuer l'effet hypoglycémiant des insulines, et les signes d'hypoglycémie peuvent alors être moins prononcés ou absents.

Activité physique

Si vos habitudes changent en matière d'activité physique, discutez avec votre professionnel de la santé de la possibilité d'ajuster votre dose d'insuline. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. Comme c'est le cas pour toutes les préparations d'insuline, la vitesse d'absorption et, conséquemment, le début et la durée d'action de BASAGLAR peuvent être modifiés par l'activité physique et d'autres variables.

Voyage

Si vous partez en voyage et devez traverser des fuseaux horaires, consultez votre professionnel de la santé pour savoir s'il est nécessaire d'ajuster votre dose d'insuline pour l'occasion. Il serait prudent d'avoir des réserves d'insuline et de matériel d'injection sous la main quand vous voyagez.

Dose oubliée :

Si vous **oubliez de prendre une dose de BASAGLAR** ou si vous **administrez une dose insuffisante d'insuline**, votre glycémie peut devenir trop élevée (hyperglycémie). Vérifiez

fréquemment votre glycémie. Pour obtenir de l'information sur le traitement de l'hyperglycémie, consultez la section « Effets indésirables et procédures à suivre » ci-dessous.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Surdose :

Si vous vous **administrez une dose trop élevée de BASAGLAR**, votre glycémie peut devenir trop basse (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment votre glycémie. Pour prévenir l'hyperglycémie, vous devez généralement consommer davantage d'aliments et vérifier votre glycémie. Pour obtenir de l'information sur le traitement de l'hypoglycémie, consultez la section « Effets indésirables et procédures à suivre » ci-dessous.

L'hypoglycémie peut être provoquée par un excès d'insuline dans le sang par rapport à la quantité d'aliments consommée ou par une dépense d'énergie trop importante, ou les deux à la fois.

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

PROBLÈMES COURANTS LIÉS AU DIABÈTE

Hypoglycémie (réaction à l'insuline)

L'hypoglycémie (taux faible de sucre dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Elle peut notamment se manifester dans les cas suivants :

- affections intercurrentes (maladie, stress, troubles émotionnels);
- injection accidentelle d'une dose trop élevée d'insuline;
- défaut de fonctionnement ou mauvaise utilisation du dispositif d'injection;
- alimentation insuffisante ou sauts de repas;
- accroissement de l'activité physique;
- utilisation d'un nouveau type d'insuline ou mise en place d'un nouvel horaire d'administration de votre médicament;
- prise de nouveaux médicaments, y compris ceux vendus sur ordonnance ou en vente libre, les produits naturels, les vitamines et les drogues illicites.

Les symptômes d'hypoglycémie légère ou modérée peuvent apparaître subitement; en voici quelques-uns :

- comportement anormal (anxiété, irritabilité, agitation, difficulté à se concentrer, modifications de la

personnalité, modifications de l'humeur, confusion ou nervosité);

- fatigue;
- fourmillements au niveau des mains, des pieds, des lèvres ou de la langue;
- tremblements;
- démarche mal assurée;
- étourdissements, sensation ébrieuse ou somnolence;
- mal de tête;
- vision trouble;
- troubles de l'élocution;
- palpitations (rythme cardiaque rapide);
- sueurs froides;
- pâleur;
- cauchemars ou troubles du sommeil;
- nausées
- faim.

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients diabétiques doivent toujours avoir sous la main une réserve suffisante de sucre rapidement assimilable (environ 15 g de glucose), par exemple sous forme de bonbons, de jus ou de comprimés de glucose, clairement étiquetée à l'intention des secouristes. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de la quantité de glucides à prendre en cas d'hypoglycémie.

Les signes d'hypoglycémie grave sont notamment les suivants :

- désorientation;
- convulsions;
- perte de conscience;
- crises épileptiques.

Les cas graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre des glucides par voie orale ou qui sont sans connaissance peuvent avoir besoin de recevoir une injection de glucagon ou une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale. À défaut d'aide médicale immédiate, des réactions graves, voire le décès, peuvent survenir.

Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés, voire absents, notamment chez les patients présentant une glycémie nettement améliorée et chez ceux qui sont âgés, atteints de neuropathie diabétique, diabétiques de longue date ou traités au moyen de certains autres médicaments. Dans de telles situations, une hypoglycémie grave (parfois une perte de conscience) peut survenir avant l'apparition des symptômes.

Il est possible que certaines personnes ne reconnaissent pas les signes d'une baisse trop marquée de leur glycémie. Souvent, le premier de ces signes est la confusion ou la perte de conscience. Des programmes éducatifs et comportementaux, dont une formation de sensibilisation à la glycémie, peuvent contribuer à améliorer la capacité de reconnaître l'hypoglycémie et à réduire la fréquence de l'hypoglycémie grave.

À défaut de pouvoir reconnaître les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie, vous risquez de ne pas être en mesure de prendre les mesures nécessaires pour éviter une aggravation de votre état. Portez attention aux divers types de symptômes susceptibles d'annoncer un épisode hypoglycémique. Les patients chez qui l'hypoglycémie survient en l'absence de symptômes avant-coureurs doivent surveiller souvent leur glycémie, surtout avant de s'adonner à des activités comme la conduite automobile ou de faire fonctionner des machines. Si votre glycémie est inférieure à votre glycémie normale à jeun, vous devriez envisager de consommer des aliments ou des boissons contenant du sucre pour traiter l'hypoglycémie.

Chez d'autres personnes, l'hypoglycémie peut se déclarer pendant la nuit – c'est ce qu'on appelle l'hypoglycémie nocturne. Celle-ci s'avère assez fréquente et dure plus de 4 heures. Étant donné que la personne qu'elle touche est habituellement endormie, cette forme d'hypoglycémie peut passer inaperçue, ce qui se traduit par un risque plus élevé d'hypoglycémie grave que durant la journée. Pour aider à réduire le risque d'hypoglycémie nocturne asymptomatique, votre médecin peut vous demander de surveiller périodiquement votre glycémie pendant la nuit.

Si vos épisodes hypoglycémiques sont fréquents, si vous avez du mal à en reconnaître les symptômes ou si votre diabète s'aggrave, vous devriez consulter votre professionnel de la santé pour discuter des éventuels changements à apporter à votre traitement, à votre menu ou à votre programme d'activité physique pour vous aider à éviter l'hypoglycémie.

Hyperglycémie

L'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) peut survenir si votre organisme ne produit pas assez d'insuline.

L'hyperglycémie peut se manifester dans les cas suivants :

- affections intercurrentes (maladie, stress, troubles émotionnels);
- omission d'une dose d'insuline ou prise d'une dose inférieure à celle recommandée par votre professionnel de la santé;
- défaut de fonctionnement ou mauvaise utilisation du dispositif d'injection;
- apport alimentaire considérablement supérieur à ce qui est prévu dans votre menu;
- utilisation d'un nouveau type d'insuline ou mise en place d'un nouvel horaire d'administration de votre médicament;
- prise de nouveaux médicaments, y compris ceux vendus sur ordonnance ou en vente libre, les produits naturels, les vitamines et les drogues illicites.

Les symptômes d'hyperglycémie sont notamment les suivants :

- confusion ou somnolence;
- soif accrue;
- diminution de l'appétit, nausées ou vomissements;
- palpitations (fréquence cardiaque rapide);
- envie d'uriner plus fréquente et déshydratation (quantité insuffisante de liquide dans l'organisme);
- vision trouble;
- sécheresse et rougeur de la peau;
- haleine dégageant une odeur d'acétone.

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Elle peut **mener à une élévation de la glycémie et à l'acidocétose diabétique, et entraîner la perte de conscience et le décès.**

Acidocétose diabétique

Les premiers symptômes d'acidocétose diabétique apparaissent généralement en quelques heures ou quelques jours. Au cours d'un épisode d'acidocétose diabétique, les analyses d'urine révèlent un taux élevé de glucose et d'acétone.

Les symptômes d'acidocétose diabétique sont notamment les suivants :

Premiers symptômes :

- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- perte d'appétit;
- haleine à l'odeur fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :

- respiration bruyante;
- palpitations (fréquence cardiaque rapide).

L'hyperglycémie prolongée ou l'acidocétose diabétique peuvent occasionner :

- des nausées;
- des vomissements;
- la déshydratation;
- la perte de conscience;
- le décès.

L'hyperglycémie grave ou continue de même que l'acidocétose diabétique nécessitent une évaluation et un traitement rapides de la part de votre professionnel de la santé. BASAGLAR ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique. Il faut signaler à vos soignants que vous prenez une insuline à action prolongée et les informer des modalités de votre traitement contre le diabète.

Réactions allergiques

Dans de rares cas, un patient peut être allergique à l'insuline. Les allergies graves à l'insuline peuvent mettre la vie en danger.

Si vous croyez avoir une réaction allergique, demandez immédiatement une aide médicale.

Les signes d'allergie à l'insuline sont notamment les suivants :

- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- palpitations (fréquence cardiaque rapide);
- sudation;
- hypotension (tension artérielle basse).

Réactions cutanées possibles au point d'injection

L'injection d'insuline peut provoquer les réactions cutanées suivantes au point d'injection :

- petite dépression de la peau (lipotrophie);
- épaissement de la peau (lipohypertrophie);
- rougeur, enflure ou démangeaisons.

Dans certains cas, ces réactions peuvent être liées à des facteurs autres que l'insuline, comme des substances irritantes contenues dans les nettoyants pour la peau ou une mauvaise technique d'injection. En changeant de point d'injection lors de chaque administration, vous pouvez réduire le risque qu'une réaction y survienne. En cas de réaction locale au point d'injection, consultez votre professionnel de la santé.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant la prise de BASAGLAR, communiquez avec votre professionnel de la santé.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Cartouche ou stylo-injecteur KwikPen jamais utilisés

La cartouche BASAGLAR et le stylo-injecteur BASAGLAR KwikPen qui n'ont jamais été utilisés doivent être conservés au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. BASAGLAR doit être gardé à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Il ne doit pas être placé au congélateur ni exposé au gel. Si BASAGLAR vient à geler, jetez-le.

Cartouche ou stylo-injecteur KwikPen en cours d'utilisation

La cartouche BASAGLAR et le stylo-injecteur BASAGLAR KwikPen en cours d'utilisation doivent être conservés à la température ambiante (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière sur une période pouvant aller jusqu'à 28 jours. S'il reste de l'insuline après 28 jours, jetez-la. Il ne faut jamais retirer une cartouche ouverte du stylo-injecteur, puis l'y réinsérer. Si BASAGLAR vient à geler, jetez-le.

N'utilisez pas la cartouche BASAGLAR ni le stylo-injecteur BASAGLAR KwikPen si la date de péremption inscrite sur l'étiquette est passée ou si la solution d'insuline est trouble ou contient des particules visibles.

Élimination :

Jetez les aiguilles utilisées dans un contenant pour objets pointus et tranchants ou un contenant de plastique rigide doté d'un couvercle sécurisé. Ne jetez pas les aiguilles directement dans les ordures ménagères. Ne mettez pas le contenant rempli au recyclage. Informez-vous auprès de votre professionnel de la

santé sur les options adéquates de mise au rebut du contenant pour objets pointus et tranchants.

Vous pouvez aussi obtenir de l'information sur la façon de jeter les objets pointus et tranchants sur le site Web de l'Association canadienne du diabète au www.diabetes.ca (en anglais).

Les instructions concernant la manipulation des aiguilles ne sont pas destinées à remplacer les politiques locales ou institutionnelles ni les directives de votre professionnel de la santé.

Jetez le stylo-injecteur KwikPen usagé selon les instructions de votre professionnel de la santé en prenant soin de retirer l'aiguille.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous d'abord à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien, ou à Eli Lilly Canada Inc. au :

1-888-545-5972, ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans le présent document était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

BASAGLAR est distribué par : Eli Lilly Canada Inc.

Copromu avec :
Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.
Burlington (Ontario) Canada L7L 5H4

BASAGLAR et KWIKPEN sont des marques déposées détenues ou utilisées sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Lantus est une marque de commerce détenue par sanofi-aventis Canada Inc.

Il se peut que vous ayez à relire ce document. Ne le jetez pas avant d'avoir pris tout votre médicament.

Dernière révision: 17 février 2017

BAS-0001-CA-PM-20170217