

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

BASAGLAR®

Insuline glargine injectable (source ADNr)

Solution pour injection à 100 unités/mL

Code ATC : A10AE04

Antidiabétique

Analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée

Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73, Exchange Tower
130, rue King Ouest, bureau 900
Toronto (Ontario) M5X 1B1
1-888-545-5972
www.lilly.ca

Date d'approbation initiale :
1^{er} septembre 2015

Date de révision :
26 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262218

BASAGLAR est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company, ses filiales ou ses sociétés affiliées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2021-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2021-03

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées.....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	19
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	21

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	23
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	24
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.3	Interactions médicament-comportement.....	24
9.4	Interactions médicament-médicament.....	24
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie.....	25
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		30
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	30
14	ESSAIS CLINIQUES	30
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	30
14.2	Résultats de l'étude	34
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	34
14.3.1	Études comparatives de pharmacocinétique et de pharmacodynamie : Étude pivot de pharmacocinétique et de pharmacodynamie.....	34
14.3.2	Études comparant l'innocuité et l'efficacité	35
14.3.2.1	Résultats d'efficacité	35
14.3.2.2	Résultats d'innocuité.....	38
14.4	Immunogénicité	44
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence.....	45
15	MICROBIOLOGIE	53
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	53
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	54
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique.....	54
16.1.2	Toxicologie comparative.....	55
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	56

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT57

Basaglar (insuline glargine injectable) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) de Lantus®.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été autorisées sur la base de la similarité entre Basaglar et le médicament biologique de référence Lantus.

Basaglar (insuline glargine injectable [source ADNr]) 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.

1.1 Enfants

Enfants (> 6 ans) : D'après les données relatives au produit de référence examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Basaglar dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

Basaglar est contre-indiqué pendant les épisodes hypoglycémiques (voir [5 SURDOSAGE](#)) et chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'insuline glargine, à un ingrédient de la préparation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des excipients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant de l'insuline, y compris Basaglar (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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 [4 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Basaglar (insuline glargine injectable [source ADNr]) 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypoglycémie](#) et [Hyperglycémie](#)). Un ajustement de la dose peut aussi s'imposer en cas d'affection intercurrente (voir [7 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 [7 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 action rapide par voie intraveineuse.

4.2 Dose recommandée et modification 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 [14 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 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 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.

4.4 Administration

Basaglar doit être administré par injection sous-cutanée. Il faut s'abstenir de frotter la peau au 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, de façon à ne pas utiliser le même point plus d'une fois par mois environ, afin de réduire le risque de lipodystrophie et d'amylose cutanée localisée. Il ne faut pas faire d'injection dans des régions touchées par une lipodystrophie ou une amylose cutanée localisée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). 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.

Les patients doivent être avisés de ne pas réutiliser les aiguilles usagées et de **NE PRÊTER NI LEUR STYLO-INJECTEUR, NI LEURS CARTOUCHES, NI LEURS AIGUILLES À QUICONQUE**. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, une même cartouche ou un même stylo-injecteur servant à administrer Basaglar ne doit être utilisé que par un seul patient, même si l'aiguille du stylo-injecteur 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.

5 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 [7 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, céphalée, 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 d'apporter des produits contenant du sucre avec eux.

L'hypoglycémie grave, provoquant la perte de conscience du patient, peut être traitée avec du glucagon administré par voie intramusculaire, nasale 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 connaissance, 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution pour injection à 100 unités/mL	Eau pour injection, glycérine, métacrésol, oxyde de zinc. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Basaglar est une solution aqueuse, limpide et incolore, destinée à une administration sous-cutanée. Un millilitre de la solution contient 100 unités d'insuline glargine. Basaglar a un pH de 4 environ.

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, 2 stylos-injecteurs/boîte.

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

Stylos-injecteurs réutilisables devant être utilisés avec la cartouche Basaglar

La cartouche Basaglar 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 Basaglar ni réutiliser celle-ci.

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;

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.

Description

Basaglar (insuline glargine injectable [source ADNr]) 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 le remplacement 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 [13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE](#), [Substance pharmaceutique](#)).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'ENCADRÉ « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la

section 3.

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 [4 POSOLOGIE ET 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 des médicaments sensibles aux variations de concentrations sériques du potassium, ou chez ceux 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 7 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, une même cartouche ou un même stylo-injecteur prérempli ne doit être utilisé que par une seule personne.

Des erreurs impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action rapide, 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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.

Endocrinien/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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Elle peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline (voir [5 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 [9 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 [8 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. 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 [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

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.

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.

Hépatique/biliaire/pancréatique/rénal

Bien qu'aucune étude n'ait été menée chez des patients diabétiques souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)). 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.

Immunitaire

Réactions au point d'injection et réactions allergiques locales

L'insulinothérapie peut occasionner des 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.

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.

Lipodystrophie et amylose cutanée

L'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau), une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaissement du tissu cutané) ou une amylose cutanée localisée (bosses sur la peau) qui peut nuire à l'absorption de l'insuline. Les patients doivent être avisés de faire la rotation continue des points d'injection afin de réduire le risque de lipodystrophie et d'amylose cutanée localisée. Il faut recommander

aux patients de consulter leur professionnel de la santé s'ils remarquent de telles réactions et avant de changer de point d'injection. Il se peut que l'absorption de l'insuline soit retardée et que le diabète s'aggrave à la suite d'injections dans des régions touchées par ces réactions. Des rapports font état de cas d'hypoglycémie causés par le déplacement subit du point d'injection vers une région non affectée. La surveillance de la glycémie est recommandée lorsqu'un changement est apporté au point d'injection et un ajustement du traitement antidiabétique peut être envisagé (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 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.

Ophtalmologique

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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Troubles oculaires](#)).

Modification du schéma d'insulinothérapie ou changement d'insuline

Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Les changements apportés au schéma, à la teneur, à l'horaire d'administration, à la marque (fabricant), au type (p. ex., insuline régulière, NPH ou analogues de l'insuline), à la source (animale, humaine) ou au procédé de fabrication (ADN recombiné vs origine animale) de l'insuline peuvent nécessiter une modification posologique. 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 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) [voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour 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 professionnel de la santé.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

Enfants (> 6 ans) : L'utilisation de Basaglar chez les enfants de plus de 6 ans atteints de diabète de type 1 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.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans le cadre d'études cliniques contrôlées comparant le produit de référence (Lantus) à l'insuline humaine NPH, 593 des 3 890 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique/rénal](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé Basaglar au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

Troubles oculaires

Dans le cadre des études cliniques, les cas de rétinopathie ont été évalués à l'aide de rapports d'effets indésirables rétiniens et de clichés rétinographiques. Le nombre d'effets indésirables rétiniens 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.

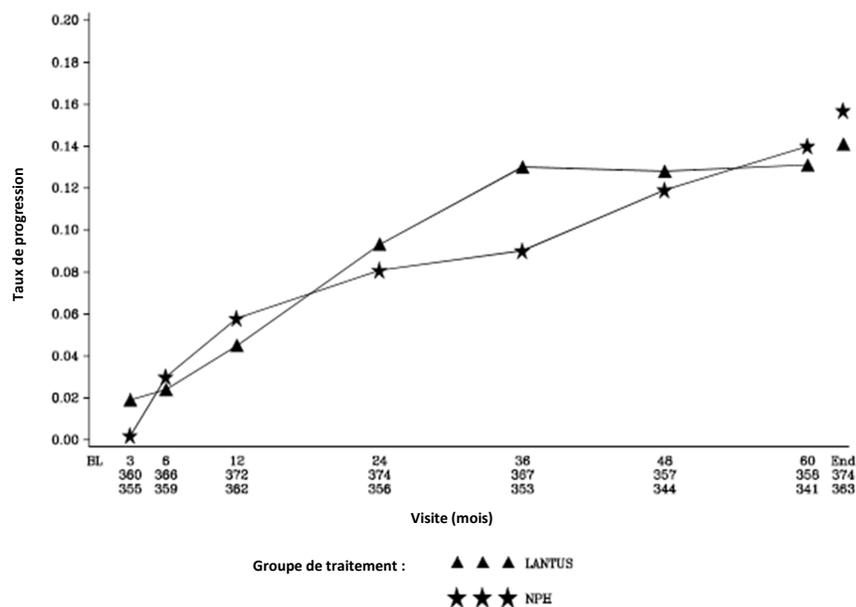
Les effets de Lantus sur la rétinopathie diabétique ont été évalués dans le cadre d'une vaste étude de 5 ans visant à comparer ce médicament avec l'insuline NPH chez des patients atteints de diabète de type 2. La progression de la rétinopathie était objectivée par rétinographie en fonction d'un protocole 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 (IT) sont comparables à ceux notés dans la population traitée selon le protocole.

Tableau 2 – 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 (E-T) vs l'insuline NPH	-1,98 % (2,57 %)	--
IC à 95 % vs l'insuline NPH	(-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

- Réactions allergiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Réaction au point d'injection

Examens

- Formation d'anticorps (voir [7 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 [7 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 participants-années 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Innocuité cardiovasculaire

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 l'insuline glargine (n = 6 264) 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 = 6 273). 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 (tableau 3).

L'essai visait à démontrer que l'insuline glargine 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 avérés 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 3 – Survenue de chaque paramètre d'évaluation principal et secondaire au cours de l'essai ORIGIN

	Lantus N = 6 264		Soins standards N = 6 273		Lantus vs soins standards
	Participants ayant présenté l'événement N (%) n	N ^{bre} / 100 patients- années	Participants ayant présenté l'événement N (%) n	N ^{bre} / 100 patients- années	Rapport de risque (IC à 95 %)
Paramètres d'évaluation principaux					
Décès d'origine CV, IM non mortel ou AVC non mortel	1 041 (16,6)	(2,94)	1 013 (16,1)	(2,85)	1,02 (0,94 à 1,11)
Décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel, hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque ou d'intervention de revascularisation	1 792 (28,6)	(5,52)	1 727 (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*	1 323 (21,1)	(3,87)	1 363 (21,7)	(3,99)	0,97 (0,90 à 1,08)
<i>Composants du paramètre copricipal</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)

	Lantus N = 6 264		Soins standards N = 6 273		Lantus vs soins standards
	Participants ayant présenté l'événement N (%) n	N ^{bre} / 100 patients- années	Participants ayant présenté l'événement N (%) n	N ^{bre} / 100 patients- années	Rapport de risque (IC à 95 %)
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

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

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.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent

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 ≥ 1 % au cours de l'étude 3003 (pourcentage de fréquence)

Effet indésirable (diagnostic) Système ou appareil/terme codé	Nombre (%) de patients	
	Insuline glargine n = 174	Insuline humaine NPH n = 175
Organisme entier		

Effet indésirable (diagnostic) Système ou appareil/terme codé	Nombre (%) de patients	
	Insuline glargine n = 174	Insuline humaine NPH n = 175
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)
Diarrhée	2 (1,1)	2 (1,1)
Mal de gorge	2 (1,1)	– (–)
Système endocrinien		
Diabète	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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 action rapide, plutôt que de l'insuline glargine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent recevoir un enseignement continu et des conseils sur l'insulinothérapie, la prise en charge du mode de vie, l'autosurveillance de la glycémie, les complications de l'insulinothérapie, la fréquence d'administration et les doses à administrer ainsi que des instructions sur le mode d'emploi du dispositif d'injection et la conservation de l'insuline.

Lors du traitement par Basaglar, il faut envisager le recours à l'autosurveillance de la glycémie à intervalles réguliers afin d'obtenir une maîtrise optimale de la glycémie.

L'alcool peut intensifier ou atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

9.4 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, inhibiteurs de la monoamine oxydase (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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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.

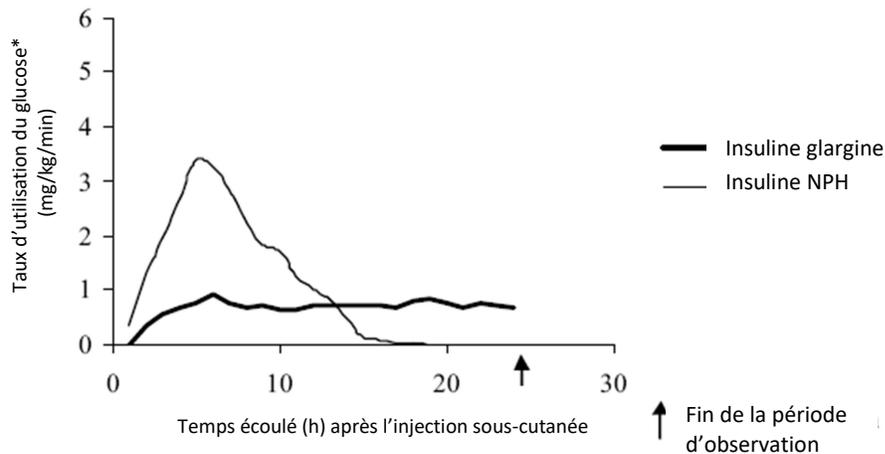
10.2 Pharmacodynamie

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.

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 temps médian écoulé 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 insulinaire. Variabilité interindividuelle (CV : coefficient de variation); insuline glargine : 84 %; insuline humaine NPH : 78 %.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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.

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 à 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.

Durée de l'effet

La durée d'action de Basaglar peut aller jusqu'à 24 heures. La durée d'action plus longue 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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Âge, race et sexe** : Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'effet de l'âge, de l'origine ethnique 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 = 3 890, 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 (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.
- **Grossesse et allaitement** : Les effets de la grossesse sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline glargine n'ont pas été étudiés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).
- **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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique/rénal](#)).
- **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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique/rénal](#)).
- **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.
- **Tabagisme** : Les effets du tabagisme sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Basaglar n'ont pas été étudiés.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

Comme c'est le cas pour tout médicament et dispositif d'injection, garder les cartouches Basaglar et les stylos-injecteurs Basaglar KwikPen hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS 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 [4 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 action rapide. 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 [7 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 professionnel de la santé 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 la section « [Renseignements sur le médicament pour le patient](#) » 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.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

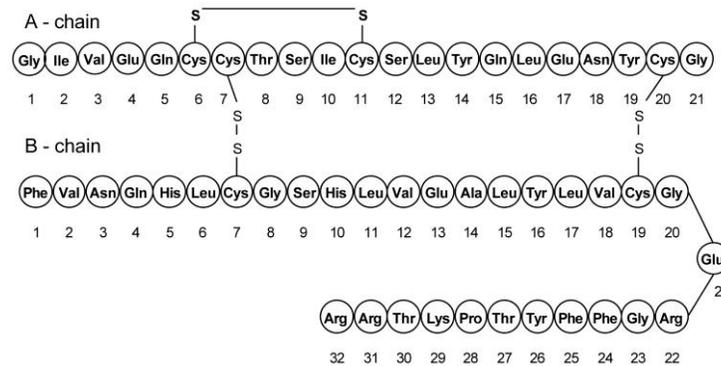
Substance pharmaceutique

Nom propre : Insuline glargine (source ADNr)

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₆₇H₄₀₄N₇₂O₇₈S₆ et 6 063 daltons

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques, 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

Caractéristiques physiques : Solide blanc ou blanchâtre

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Les études cliniques menées pour établir la similitude entre Basaglar (insuline glargine injectable) et le produit biologique de référence comprenaient les suivantes :

- ABEO : étude croisée, à répartition aléatoire menée chez des sujets adultes en bonne santé en vue d'évaluer la similitude entre Basaglar et Lantus sous l'angle de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.
- ABEB : étude de 52 semaines, à répartition aléatoire, menée chez des adultes atteints de diabète de type 1 en vue de comparer Basaglar et Lantus sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité.
- ABEC : étude de 24 semaines, à répartition aléatoire menée chez des adultes atteints de diabète de type 2 en vue de comparer Basaglar et Lantus sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité.

Un aperçu des méthodologies utilisées et des caractéristiques démographiques des patients participant à chacune des études cliniques est présenté au tableau 5.

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur une indication en particulier

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe F/H
ABEO	Étude croisée répétée de phase 1 à quatre périodes, à répartition aléatoire et à double insu portant sur deux traitements en vue d'évaluer la similitude entre Basaglar et Lantus sous l'angle de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	À quatre occasions distinctes, les sujets ont reçu une dose unique de 0,5 unité/kg de Basaglar ou de Lantus par voie s.c. selon la séquence suivante : <ul style="list-style-type: none"> • 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.	91 sujets en bonne santé	32,7 ans (de 22 à 62 ans)	F : 6 H : 85
ABEB (diabète de type 1) ELEMENT 1	Étude prospective, ouverte 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 Basaglar : 268 patients Lantus : 267 patients	41,2 ans (de 18,3 à 81,4 ans)	F : 225 H : 310

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe F/H
<p>ABEC (diabète de type 2)</p> <p>ELEMENT 2</p>	<p>Étude prospective 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 1 f.p.j.</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</p> <p>Basaglar : 376 patients</p> <p>Lantus : 380 patients</p>	<p>58,8 ans (de 23,4 à 84,3 ans)</p>	<p>F : 378</p> <p>H : 378</p>

Abréviations : f.p.j. = fois par jour; F = femme; H = homme; s.c. = (voie) sous-cutanée

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 et Lantus 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}).

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

L'innocuité et l'efficacité du traitement unquotidien par Basaglar ont été comparées à celles du traitement unquotidien 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 7, 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 unquotidien par Basaglar ont également été comparées à celles du traitement unquotidien 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 sulfonylurée (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 8).

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 %).

14.2 Résultats de l'étude

Voir 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

14.3.1 Études comparatives de pharmacocinétique et de pharmacodynamie : Étude pivot de pharmacocinétique et de pharmacodynamie

Le tableau 6 résume les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques évalués dans le cadre de l'étude ABEO. La figure 3 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)

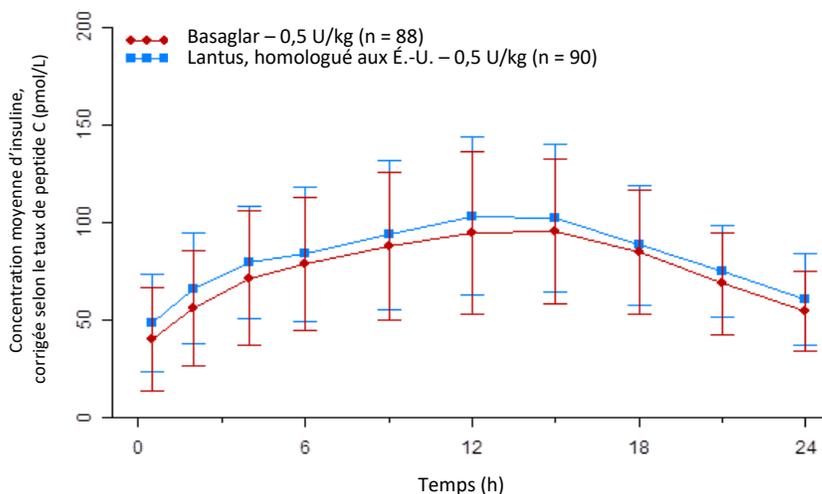
Paramètre	Basaglar Moyenne géométrique (% CV)	Lantus Moyenne géométrique (% CV)	Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés	IC à 99 % (pharmacocinétique) IC à 95 % (pharmacodynamie)
Propriétés pharmacocinétiques				
SSC₀₋₂₄ (pmol•h/L)	1 720 (42)	1 900 (35)	0,90	(0,86 à 0,94)
C_{max} (pmol/L)	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)	s. o.	s. o.
Propriétés pharmacodynamiques				
G_{tot} (mg/kg)^b	1 670 (60)	1 820 (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; s. o. = sans objet; 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 de l'anglais *locally weighted regression in smoothing scatterplots*).

Figure 3 – Concentration moyenne (\pm 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)



14.3.2 Études comparant l'innocuité et l'efficacité

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 $\pm 0,4$ %.

14.3.2.1 Résultats d'efficacité

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 par Basaglar par rapport au traitement unique par Lantus au moyen de valeurs limites de non-infériorité de 0,4 % et de 0,3 % (ensemble d'analyse intégral) [tableaux 7 et 8]. 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 7 – 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

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

^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.

* 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 8 – 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.

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

^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.

* 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.

Les analyses de sous-groupe en fonction de l'âge, de la race, du sexe et de l'IMC 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.

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.

14.3.2.2 Résultats d'innocuité

Aperçu

Le profil d'innocuité de Basaglar concordait avec celui rapporté antérieurement pour le produit de référence chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

Basaglar et le produit biologique de référence se sont révélés comparables en ce qui concerne les types, la fréquence et la gravité des effets indésirables.

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 liphypertrophie 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.

Étude ABEB – Diabète de type 1 chez l'adulte

Au total, 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.

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 avérée, 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, en tout, 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, 3 patients (1,1 %) traités par BASAGLAR ont signalé des événements cardiaques [tachycardie sinusale : 2 patients (0,7 %); insuffisance cardiaque : 1 patient (0,4 %)] et 6 patients (2,2 %) traités par Lantus® ont signalé de tels événements [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, 12 patients (4,5 %) traités par BASAGLAR ont signalé des événements vasculaires [hypertension : 9 patients (3,4 %); maladie artérielle périphérique : 2 patients (0,7 %); bouffées de chaleur : 1 patient (0,4 %)] et 6 patients (2,2 %) traités par Lantus® ont signalé de tels événements [hypertension : 5 patients (1,9 %); microangiopathie : 1 patient (0,4 %)].

Le tableau 9 présente les effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients traités par Basaglar ou par Lantus.

Tableau 9 – 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)
Systeme, 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)
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)

Effet indésirable	Basaglar (N = 268)	Lantus (N = 267)
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

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 7 409 épisodes d'hypoglycémie de tous types, dont des épisodes se caractérisant par une glycémie ≤ 70 mg/dL (Basaglar : 296 patients [79,4 %], 3 564 épisodes; Lantus : 292 patients [77,7 %], 3 845 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® ont signalé 11 événements cardiaques** [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 %); athérosclérose 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 %); maladie artérielle périphérique : 1 patient (0,3 %); varice : 1 patient (0,3 %); insuffisance veineuse : 1 patient (0,3 %)] **et 9 patients (2,4 %) traités par Lantus® ont signalé 9 événements vasculaires** [hypertension : 3 patients (0,8 %); hypertension essentielle : 1 patient (0,3 %); hypotension : 1 patient (0,3 %); troubles vasculaires liés au diabète : 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 %)].

Le tableau 10 présente les effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients traités par Basaglar ou par Lantus.

Tableau 10 – 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)
Systeme, 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)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		

Effet indésirable	Basaglar (N = 376)	Lantus (N = 380)
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)

14.4 Immunogénicité

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 11).

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 11). 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 11 – 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	Départ	151	10 (6,6)	138	6 (4,4)
		Semaine 24 Ensemble	151	29 (19,2)	139	11 (7,9)

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
	Lantus auparavant	Semaine 24 (RADO)	151	13 (8,6)	139	5 (3,6)
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.

RADO = report en aval de la dernière observation

14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

On a comparé l'innocuité et l'efficacité de l'insuline glargine, administrée 1 fois par jour au coucher, à celles de l'insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 fois par jour, dans le cadre d'études comparatives ouvertes avec répartition aléatoire, groupes parallèles et traitement de référence, menées auprès de 2 327 adultes et 518 enfants atteints de diabète de type 1 et de 1 563 adultes atteints de diabète de type 2.

En général, l'administration d'insuline glargine a permis de maintenir l'équilibre glycémique chez ces patients, comme l'ont prouvé le taux d'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun.

Diabète de type 1 chez l'adulte (tableau 13). Dans le cadre de deux essais comparatifs de grande envergure de phase 3, d'une durée de 28 semaines (études 3001 et 3004, n = 1 119), des patients atteints de diabète de type 1 ont été répartis au hasard afin de recevoir une insulinothérapie selon un schéma basal-bolus, soit par Lantus (insuline glargine) 1 fois par jour, soit par de l'insuline humaine NPH 1 ou 2 fois par jour. Les patients recevaient en plus de l'insuline humaine régulière avant chaque repas. L'administration unquotidienne de Lantus ou de l'insuline humaine NPH se faisait au coucher, tandis que l'administration biquotidienne de l'insuline humaine NPH se faisait le matin et au coucher. Dans ces études, l'administration de Lantus et de l'insuline humaine NPH a produit un effet comparable sur le taux d'hémoglobine glyquée et sur la fréquence globale d'hypoglycémie.

Dans une autre étude comparative de grande envergure de phase 3 avec répartition aléatoire (étude 3005, n = 619), des patients présentant un diabète de type 1 ont été traités durant 16 semaines selon un schéma d'insulinothérapie basal-bolus comportant l'administration d'insuline basale (Lantus ou insuline humaine NPH) et d'insuline lispro avant chaque repas. Lantus était injecté 1 fois par jour au coucher et l'insuline humaine NPH était administrée une ou deux fois par jour. Dans cette étude, l'administration de Lantus et de l'insuline humaine NPH a produit un effet comparable sur le taux d'hémoglobine glyquée et sur la fréquence globale d'hypoglycémie.

Diabète de type 2 chez l'adulte (tableau 13). Lantus a été évalué dans le cadre d'une étude comparative de grande envergure de phase 3, d'une durée de 52 semaines, avec répartition

aléatoire des patients (étude 3002, n = 570). Le protocole thérapeutique de cet essai clinique incluait une insulinothérapie et l'administration d'hypoglycémifiants oraux (sulfonylurées, 93,9 %; biguanides, 51,1 %; acarbose, 12,3 %; ou autres médicaments, 2,8 %; le total des pourcentages étant supérieur à 100 % en raison des traitements d'association). Lantus, administré 1 fois par jour au coucher, s'est montré aussi efficace que l'insuline humaine NPH, administrée 1 fois par jour au coucher, pour abaisser le taux d'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun. Par ailleurs, on a observé une fréquence d'hypoglycémie peu élevée et similaire dans les groupes traités par Lantus et par l'insuline humaine NPH.

Dans une autre étude comparative de grande envergure de phase 3, d'une durée de 28 semaines, avec répartition aléatoire, portant sur des patients atteints de diabète de type 2 ne prenant pas d'hypoglycémifiants oraux (étude 3006, n = 518), on a évalué un schéma d'insulinothérapie basal-bolus comparant Lantus, administré 1 fois par jour au coucher, et l'insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 fois par jour. Les patients pouvaient aussi s'administrer au besoin de l'insuline humaine régulière avant les repas.

L'administration de Lantus s'est montrée aussi efficace que celle de l'insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 fois par jour, pour réduire le taux d'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun, tout en s'accompagnant d'une fréquence similaire d'hypoglycémie.

Diabète de type 2 chez l'adulte (tableau 12). Lors d'une étude ouverte, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, d'une durée de 24 semaines (étude 4002, n = 756), on a ajouté Lantus ou de l'insuline humaine NPH, à raison d'une fois par jour au coucher, au traitement de patients adultes atteints de diabète de type 2 qui prenaient 1 ou 2 hypoglycémifiants oraux (sulfonylurées, 88,5 %; biguanides, 82,8 %; ou thiazolidinediones, 9,0 %; le total des pourcentages étant supérieur à 100 % en raison des traitements d'association) et dont le taux d'HbA_{1c} était supérieur à 7,5 % (moyenne de 8,6 %). Dans le but d'atteindre une glycémie plasmatique à jeun ≤ 5,5 mmol/L, les doses de Lantus et d'insuline humaine NPH ont été déterminées en fonction du schéma d'ajustement posologique structuré décrit dans le tableau 12.

Tableau 12 – Schéma d'ajustement posologique

Période	Dose ou ajustement de la dose
Début du traitement	10 U/jour
Ajustement de la dose tous les 7 jours en fonction de la glycémie plasmatique à jeun :	
Glycémie plasmatique à jeun moyenne ≥ 10 mmol/L pendant les 2 derniers jours consécutifs en l'absence d'épisodes hypoglycémiques graves ou de GP* < 4,0 mmol/L	Augmenter la dose quotidienne de 8 U
Glycémie plasmatique à jeun moyenne ≥ 7,8 mmol/L et < 10 mmol/L pendant les 2 derniers jours consécutifs en l'absence d'épisodes hypoglycémiques graves ou de GP* < 4,0 mmol/L	Augmenter la dose quotidienne de 6 U
Glycémie plasmatique à jeun moyenne ≥ 6,7 mmol/L et < 7,8 mmol/L pendant les 2 derniers jours consécutifs en l'absence d'épisodes hypoglycémiques graves ou de GP* < 4,0 mmol/L	Augmenter la dose quotidienne de 4 U
Glycémie plasmatique à jeun moyenne > 5,5 mmol/L et < 6,7 mmol/L pendant les 2 derniers jours consécutifs en l'absence d'épisodes hypoglycémiques graves ou de GP* < 4,0 mmol/L	Augmenter la dose quotidienne de 2 U
Maintenir ensuite une glycémie plasmatique à jeun ≤ 5,5 mmol/L.	

* GP : glycémie plasmatique

L'application de ce schéma d'ajustement posologique a permis de réduire en moyenne le taux d'HbA_{1c} à 6,96 % chez les patients qui recevaient Lantus et à 6,97 % chez ceux qui recevaient l'insuline humaine NPH. Plus de la moitié des patients de chaque groupe ont atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7,0 % (Lantus, 58,0 %; insuline humaine NPH, 57,3 %). À la fin de l'étude, la dose quotidienne moyenne administrée s'élevait à 47,2 U dans le groupe traité par Lantus et à 41,8 UI dans celui traité par l'insuline humaine NPH. Au total, 33,2 % des patients recevant Lantus ont atteint le paramètre d'efficacité principal (taux d'HbA_{1c} ≤ 7,0 % en l'absence d'hypoglycémie nocturne confirmée par une glycémie plasmatique ≤ 4,0 mmol/L), comparativement à 26,7 % des patients qui recevaient l'insuline humaine NPH ($p = 0,0486$).

Au cours de cette étude, un nombre moins élevé de patients ont subi des épisodes hypoglycémiques nocturnes dans le groupe qui recevait Lantus que dans celui qui recevait l'insuline humaine NPH. On a observé des résultats comparables lors d'autres essais cliniques ayant porté sur le diabète de type 2, l'hypoglycémie nocturne s'étant révélée moins fréquente avec Lantus qu'avec l'insuline humaine NPH.

Résultats

Diabète de type 1 et de type 2 chez l'adulte. Le tableau 13 compare les schémas posologiques de Lantus, administré 1 fois par jour, à ceux de l'insuline humaine NPH, administrée une ou deux fois par jour. Les sous-groupes de patients provenant des études de phase 3 ont été établis selon que les sujets avaient préalablement suivi ou non une insulinothérapie basale.

Résumé des principaux résultats thérapeutiques des études cliniques

Tableau 13 – Patients adultes

Diabète de type 1					
Population diabétique	Traitement	n ^a	n ^b	Moyenne en fin d'étude (variation moyenne par rapport au départ)	
				Hémoglobine glyquée (%) ^c	Glycémie à jeun (mmol/L) ^c
Usage préalable d'insuline basale 1 f.p.j.					
avec insuline humaine régulière	Lantus	222	206	7,98 (0,01)	8,51 (0,93)
	Insuline humaine NPH	218	205	7,95 (-0,05)	8,16 (-1,21)
avec insuline lispro	Lantus	73	71	7,11 (-0,25)	8,01 (-1,26)
	Insuline humaine NPH	69	64	7,46 (-0,23)	8,65 (-1,17)
Usage préalable d'insuline basale > 1 f.p.j.					
avec insuline humaine régulière	Lantus	334	303	7,77 (0,06)	7,83 (-1,31) ^d
	Insuline humaine NPH (x2)	345	315	7,69 (-0,05)	8,78 (-0,72)
avec insuline lispro	Lantus	237	224	7,66 (-0,03)	8,0 (-1,42) ^d
	Insuline humaine NPH (x2)	240	229	7,64 (-0,05)	8,57 (-0,81)
Diabète de type 2					
Population diabétique	Traitement	n ^a	n ^b	Moyenne en fin d'étude (variation moyenne par rapport au départ)	

				Hémoglobine glyquée (%) ^c	Glycémie à jeun (mmol/L) ^c
Insuline en association avec un hypoglycémiant oral					
Pas d'usage préalable d'insuline	Lantus	222	218	8,07 (-1,00)	7,22 (-3,14)
	Insuline humaine NPH	204	194	7,92 (-1,00)	7,29 (-3,19)
Usage préalable d'insuline	Lantus	67	61	8,71 (-0,14)	7,43 (-0,82)
	Insuline humaine NPH	77	68	8,75 (-0,05)	7,72 (-0,79)
Insuline sans hypoglycémiant oral					
Usage préalable d'insuline basale 1 f.p.j.	Lantus	52	47	8,07 (-0,34)	8,49 (-0,95)
	Insuline humaine NPH (x2)	48	46	7,92 (-0,45)	7,94 (-1,13)
Usage préalable d'insuline basale > 1 f.p.j.	Lantus	207	184	8,15 (-0,44)	7,71 (-1,34)
	Insuline humaine NPH (x2)	211	192	7,96 (-0,61)	8,05 (-1,19)

^a Nombre de patients répartis au hasard et traités.

^b Nombre de patients répartis au hasard, traités et ayant terminé l'étude (sans conclusion hâtive).

^c Population admise à l'étude.

^d $p < 0,05$; Lantus comparé à l'insuline humaine NPH.

Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent (tableau 14)

Étude 3003 : Étude de référence – étude menée en mode parallèle ouvert après répartition aléatoire de 349 enfants de 6 à 15 ans atteints de diabète de type 1. Les sujets ont reçu Lantus 1 fois par jour pendant 28 semaines ou l'insuline utilisée le plus couramment chez les enfants, l'insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 fois par jour. Comparativement à l'insuline humaine NPH administrée 1 ou 2 fois par jour, Lantus a permis une réduction significative de la glycémie à jeun, tandis que les taux d'HbA_{1c} et la glycémie sur 24 heures ont été semblables. Les résultats de cette étude démontrent que la maîtrise globale de la glycémie, mesurée par le taux d'HbA_{1c} et la fréquence des épisodes d'hypoglycémie à la suite de l'ajustement initial de la dose qui a suivi le remplacement de l'insuline humaine NPH administrée avant le début de l'étude par Lantus, est semblable pour Lantus et l'insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 fois par jour.

Tableau 14 – Enfants et adolescents (étude 3003)

Diabète de type 1

Durée du traitement	28 semaines	
	Lantus	Insuline humaine NPH
Traitement d'association	Insuline régulière	
Nombre de sujets traités	174	175
Hémoglobine glyquée		
Moyenne en fin d'étude	8,91	9,18
Variation moyenne ajustée par rapport au départ	+0,28	+0,27
Dose d'insuline basale		
Moyenne en fin d'étude	18,2	21,1
Variation moyenne par rapport au départ	-1,3	+2,4

Dose totale d'insuline		
Moyenne en fin d'étude	45,0	46,0
Variation moyenne par rapport au départ	+1,9	+3,4
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Moyenne en fin d'étude	9,48	10,15
Variation moyenne ajustée par rapport au départ	-1,29	-0,68

Étude 3013 : Étude pivot – prolongation de l'étude 3003, soit une étude de suivi à long terme ouverte et non comparative dans le cadre de laquelle on a observé, pendant une période de 201 à 1 159 jours, 143 patients de l'étude 3003 qui avaient reçu Lantus et qui étaient parvenus à un équilibre glycémique. De ce nombre, 26 patients ont abandonné l'étude pour des raisons administratives ou inconnues. L'équilibre glycémique établi lors de l'étude 3003 a été maintenu pendant l'étude de prolongation, malgré une hausse de 0,35 % du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs de départ de l'étude 3003. Cette hausse peut être attribuable à différents facteurs comme un amenuisement de la maîtrise avec le temps et la puberté, qui a souvent un effet nuisible sur l'équilibre glycémique et est associée à une plus grande insulino-résistance et à une augmentation des besoins en insuline. Bien que moins fréquente dans la population d'âge postpubertaire, l'absence d'insulinothérapie intensive pourrait également constituer un autre facteur, car les pédiatres et les parents craignent souvent les effets nocifs de l'hypoglycémie chez l'enfant.

Étude 4005 : Étude comparative ouverte avec répartition aléatoire et permutation croisée menée auprès de 26 sujets âgés de 12 à 20 ans et ayant atteint au moins le stade B2G2 de la classification de Tanner (stades de la puberté). Les sujets ont reçu chacun des 2 schémas posologiques pendant 16 semaines, soit Lantus associé à de l'insuline lispro et de l'insuline humaine NPH associée à de l'insuline humaine régulière. Cet essai complémentaire n'avait toutefois pas été conçu avec la puissance nécessaire pour déterminer si le principal paramètre d'évaluation était significatif.

La fréquence plus élevée des épisodes d'hypoglycémie symptomatiques lors de l'emploi de Lantus (308 vs 237) n'a été observée qu'au cours de la deuxième permutation et a été associée à un taux d'HbA_{1c} inférieur pour Lantus (8,6 % vs 9,9 %).

L'association Lantus et insuline lispro a été retenue afin de reproduire au mieux la réponse normale à l'insuline physiologique pendant le jour. La durée d'action de 24 heures, sans pic prononcé, de Lantus s'approche davantage de l'insulinosécrétion basale par le pancréas comparativement à l'insuline humaine NPH, et l'insuline lispro apparaît dans le plasma et en disparaît plus rapidement que l'insuline humaine régulière, ce qui se traduit par des variations moindres de la glycémie aux repas et une fréquence réduite d'hypoglycémie postprandiale, comparativement à l'insuline humaine régulière.

Lors de l'étude 3003, la glycémie sur 24 heures et le taux d'HbA_{1c} ont été semblables pour Lantus et l'insuline humaine NPH. Dans l'étude de prolongation non comparative (étude 3013), l'équilibre glycémique établi au cours de l'étude 3003 a été maintenu, malgré une augmentation de 0,35 % du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs de départ de l'étude 3003.

Au cours de la période initiale (et de la période d'ajustement posologique qui suit) de toute insulinothérapie, le risque d'hypoglycémie est plus élevé qu'une fois que la dose a été stabilisée. Dans le cadre des essais menés chez les enfants où l'on a comparé Lantus à l'insuline humaine NPH, tous les patients recevaient déjà de l'insuline humaine NPH avant le début de l'étude, et le schéma posologique a été maintenu chez les patients qui ont été répartis dans le groupe de

l'insuline humaine NPH. Les patients qui ont été répartis dans le groupe recevant Lantus ont, par contre, tous dû passer par une phase d'ajustement de la dose de la nouvelle insuline, ce qui pourrait dans une large mesure avoir été à l'origine du plus grand nombre d'épisodes d'hypoglycémie observés au cours de cette phase dans ce groupe. De plus, dans certaines études (l'étude 4005 notamment), la glycémie et les taux d'HbA_{1c} étaient plus bas dans le groupe recevant Lantus que dans celui recevant l'insuline humaine NPH lors de la phase d'ajustement de la dose, ce qui favoriserait également la survenue d'épisodes d'hypoglycémie. Après la période initiale du traitement dans le cadre de l'étude 3003, Lantus a été associé à une réduction significativement plus importante de la glycémie à jeun moyenne, et aucune différence significative des taux d'HbA_{1c}, de la glycémie sur 24 heures et de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie n'a été observée entre Lantus et l'insuline humaine NPH administrée 1 ou 2 fois par jour. Après la période initiale de l'étude 4005 avec permutation croisée, Lantus n'a été associé à aucune différence significative de la glycémie à jeun, de la glycémie sur 24 heures ni de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie comparativement à l'insuline humaine NPH. Au cours de la première phase de traitement de l'étude 4005, le taux d'HbA_{1c} a diminué dans les 2 groupes de traitement. Au cours de la deuxième phase de traitement, l'amélioration des taux d'HbA_{1c} s'est maintenue dans le groupe recevant Lantus et l'insuline lispro, tandis que ces taux ont augmenté chez les sujets qui sont passés à l'insuline humaine NPH associée à l'insuline humaine régulière.

Souplesse du schéma d'administration quotidien de Lantus

Les profils d'innocuité et d'efficacité de Lantus administré à divers moments de la journée, soit avant le petit-déjeuner, avant le souper ou au coucher, ont été évalués lors d'une étude comparative de grande envergure, avec répartition aléatoire (étude 4007, n = 378), réalisée chez des patients atteints de diabète de type 1 recevant déjà de l'insuline lispro avant chaque repas. Selon les résultats de cette étude, l'administration de Lantus à différents moments de la journée a permis d'obtenir une maîtrise glycémique comparable à celle observée lorsque le médicament était administré au coucher (tableau 15).

Par ailleurs, les profils d'innocuité et d'efficacité de Lantus administré avant le petit-déjeuner ou au coucher ont également fait l'objet d'une étude de grande envergure avec répartition aléatoire et comparateur actif (étude 4001, n = 697) auprès de patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'était plus adéquatement maîtrisée par les hypoglycémifiants oraux. Tous les participants de l'étude recevaient également AMARYL® (glimépiride), à raison de 3 mg par jour. Ainsi, dans cette étude, Lantus a permis de réduire tout aussi efficacement le taux d'HbA_{1c} qu'il soit administré avant le petit-déjeuner ou au coucher. L'administration de Lantus au petit-déjeuner s'est également révélée d'une efficacité comparable à celle offerte par l'insuline humaine NPH administrée au coucher (tableau 15).

Tableau 15 – Souplesse du schéma d'administration quotidien de Lantus en présence de diabète de type 1 ou de type 2

Population diabétique Durée du traitement Traitement d'association :	Diabète de type 1 24 semaines Insuline lispro			Diabète de type 2 24 semaines AMARYL® (glimépiride)		
	Lantus			Lantus		NPH
	Au petit-déjeuner	Au souper	Au coucher	Au petit-déjeuner	Au coucher	Au coucher

n ^a	112	124	128	234	226	227
n ^b	104	123	125	226	211	205
Hémoglobine glyquée ^c						
Moyenne au début de l'étude	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Moyenne en fin d'étude	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Variation moyenne par rapport au départ	-0,17	-0,11	-0,04	-1,26	-0,95	-0,83
Dose d'insuline basale (U) ^c						
Moyenne en fin d'étude	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Variation moyenne par rapport au départ	5	1,8	1,5			
Dose totale d'insuline (U) ^c				s. o.	s. o.	s. o.
Moyenne en fin d'étude	53,3	54,7	51,5			
Variation moyenne par rapport au départ	1,6	3	2,3			

Abréviation : s. o. = sans objet

^a Nombre de patients répartis au hasard et traités.

^b Nombre de patients répartis au hasard, traités et ayant terminé l'étude (sans conclusion hâtive).

^c Population admise à l'étude.

Toutes les données recueillies au cours des traitements prévus au protocole ont été comprises dans les calculs chaque fois que cela était possible, à moins d'indications contraires dans un but particulier (par exemple, si le protocole prévoyait l'exclusion des patients se retirant tout au début de l'étude), que les sujets se soient retirés ou non pendant l'étude.

Étude comparative de biodisponibilité

Lors d'un essai comparatif mené à double insu, avec répartition aléatoire et permutation croisée à 4 variables auprès d'hommes volontaires en bonne santé, Lantus en association avec du polysorbate 20 (produit d'épreuve) s'est révélé bioéquivalent à Lantus seul (produit de référence).

Tableau 16 – Paramètres pharmacocinétiques – Données fondées sur les concentrations sériques d'insuline mesurées lors de l'essai

Lantus (préparation : 100 U/mL; posologie : 0,4 U/kg de poids corporel) Données fondées sur les concentrations sériques d'insuline mesurées lors de l'essai				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Produit d'épreuve Lantus + polysorbate 20	Produit de référence – Lantus (sanofi-aventis Deutschland GmbH, Allemagne)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
SSC ₍₀₋₂₄₎ (µU.h/mL)	343 359 (34 %)	355 367 (26 %)	96,6	(91,0; 102,6)
SSC _(0-inf) (µU.h/mL)	672 716 (37)	694 757 (46)	96,9	(87,1; 107,7)
C _{max} (µU.h/mL)	20 21 (34 %)	22 23 (28 %)	89,6	(83,5; 96,1)
T _{max} ¹ (h)	14,4 (1,0-30,0)	12,5 (0,5-30,0)		
T _{1/2} ² (h)	14,3 (59 %)	16,0 (96 %)		

¹ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

² Représentée sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Tableau 17 – Paramètres pharmacodynamiques – Données normalisées fondées sur la vitesse de perfusion du glucose mesurée lors de l'essai

Lantus (préparation : 100 U/mL; posologie : 0,4 U/kg de poids corporel) Données normalisées fondées sur la vitesse de perfusion du glucose (VPG) mesurée lors de l'essai				
Moyenne arithmétique (% de CV) Moyenne géométrique				
Paramètre	Produit d'épreuve Lantus + polysorbate 20	Produit de référence – Lantus (sanofi-aventis Deutschland GmbH, Allemagne)	Rapport des moyennes (%)	Intervalle de confiance (90 %)
SSC ₍₀₋₂₄₎ (mg/kg)	2 373 (41%) 2 195	2 367 (40 %) 2197	100,1	(88,1; 113,8)
SSC _(0-fin) (mg/kg)	2 796 (39 %) 2 605	2 743 (37 %) 2 576	101,9	(90,6; 114,7)
VPG _{max} ¹ (mg/[min.kg])	3,1 (35 %)	3,2 (42 %)	95,6	(83,3; 109,7)
Temps écoulé avant l'atteinte de la VPG _{max} ² (h)	12,8 (3,2-29,0)	12,5 (5,2-30,0)		

¹ Selon les profils de VPG ajustés. Représenté sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

² Selon les profils de VPG ajustés. Représentée sous forme de médiane (étendue) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë : On a étudié la toxicité aiguë de l'administration par voies intraveineuse et sous-cutanée de l'insuline glargine chez la souris et chez le rat. La DL₅₀ pour chaque espèce a été égale ou supérieure à 1 000 U/kg.

Toxicité chronique : Les études de toxicité portant sur l'administration répétée de doses d'insuline glargine par voie sous-cutanée chez la souris, le rat et le chien n'ont produit que les résultats pharmacodynamiques escomptés.

Cancérogénicité : Des études d'une durée de 2 ans destinées à évaluer la cancérogénicité de l'insuline glargine ont été effectuées chez la souris et le rat avec 3 doses distinctes. Les résultats de ces études ne laissent supposer aucun pouvoir cancérogène de l'insuline glargine chez l'humain.

Des études standards d'une durée de 2 ans visant à évaluer la cancérogénicité de l'insuline glargine ont été réalisées chez le rat et la souris à des doses allant jusqu'à 0,455 mg/kg, ce qui représente respectivement environ 10 fois et 5 fois la dose de départ sous-cutanée de 10 U (0,008 mg/kg/jour) recommandée chez l'humain, en mg/m². Les résultats obtenus chez les souris femelles ne se sont pas révélés concluants en raison du taux de mortalité excessif observé chez tous les groupes aux doses étudiées. Aucune raison n'a pu expliquer clairement ce taux excessif. Un effet semblable a été observé chez les souris femelles des groupes témoins : la mortalité chez les souris témoins ayant reçu la solution saline (34 %) a été comparable à la mortalité chez les souris femelles ayant reçu des doses élevées (28 %), tandis que chez celles ayant reçu l'insuline de comparaison dans un autre excipient, la mortalité a atteint 42 %, un taux se situant dans la plage des taux observés chez les souris femelles ayant reçu des doses faibles (46 %). En revanche, la mortalité a été la même chez les souris mâles ayant reçu la solution saline et l'insuline de comparaison dans un autre excipient (16 % pour les 2 groupes). Par conséquent, ces résultats sont considérés comme étant accidentels et attribuables à la variabilité biologique. On a constaté la présence d'histiocytomes au point d'injection chez les rats mâles (observation statistiquement significative) et chez les souris mâles (observation non statistiquement significative) des groupes ayant reçu l'insuline dans un excipient acide. Ce type de tumeurs n'a toutefois pas été observé chez les femelles des 2 espèces, chez les animaux des groupes témoins ayant reçu la solution saline ou chez ceux ayant reçu l'insuline de comparaison dans un autre excipient. La pertinence de ces résultats chez l'humain n'a pas été établie.

Mutagénicité : Les épreuves de détection de mutagenèse pratiquées sur bactéries et sur cellules mammaliennes (test d'Ames et épreuve avec HGPRT) et la recherche des aberrations chromosomiques (*in vitro* sur des cellules V79 et *in vivo* sur des hamsters chinois) ont conclu à l'absence de pouvoir mutagène de l'insuline glargine.

Toxicologie pour la reproduction et altération de la fertilité : À la suite d'une étude d'embryotoxicité chez le rat, on a observé une hypoglycémie mais pas de toxicité maternelle. L'insuline glargine n'a pas démontré de pouvoir embryotoxique ni tératogène. À l'issue d'une étude d'embryotoxicité chez le lapin, on a observé une toxicité embryofœtale et maternelle (choc hypoglycémique et mortalité intra-utérine) d'origine hypoglycémique, y compris des anomalies

isolées, dans les groupes recevant la dose intermédiaire et la forte dose. Des effets similaires ont été constatés avec l'insuline humaine NPH.

Dans une étude portant à la fois sur la fertilité et sur la prénatalité et la postnatalité, on a administré par voie sous-cutanée à des rats mâles et femelles des doses allant jusqu'à 0,36 mg/kg/jour, ce qui représente environ 7 fois la dose de départ sous-cutanée de 10 U (0,008 mg/kg/jour) recommandée chez l'humain en mg/m². On a observé une toxicité maternelle imputable à une hypoglycémie proportionnelle à la dose, incluant quelques décès. Par conséquent, on a relevé une réduction du taux des naissances uniquement dans le groupe recevant la forte dose. Des effets similaires ont été observés avec l'insuline humaine NPH.

Des études menées chez le rat à des doses représentant jusqu'à 40 fois la dose quotidienne moyenne d'insuline basale chez l'être humain (0,5 U/kg) et une étude menée chez le lapin à des doses représentant 2 fois la dose utilisée chez l'être humain (0,5 U/kg) n'ont pas fait ressortir d'effets nocifs directs sur la gestation aux différents stades de gravidité. Les effets de l'insuline glargine n'ont généralement pas été différents de ceux observés avec l'insuline humaine régulière; chez le lapin, toutefois, 5 fœtus provenant de 2 portées de femelles traitées par la dose élevée ont présenté une dilatation des ventricules cérébraux.

Comme les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'être humain, ce médicament ne doit être utilisé durant la grossesse que si l'état clinique le justifie.

Pharmacologie et toxicologie non cliniques

L'insuline glargine est métabolisée en deux métabolites actifs, M1 et M2.

Liaison au récepteur de l'insuline : des études *in vitro* indiquent que l'affinité de l'insuline glargine et de ses métabolites M1 et M2 pour les récepteurs de l'insuline humaine est plus faible que celle de l'insuline humaine (0,68; 0,48 et 0,74 respectivement).

Liaison au récepteur IGF-1 : l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur humain IGF-1 est environ 5 à 8 fois plus élevée que celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois plus faible que celle de l'IGF-1, tandis que M1 et M2 se lient au récepteur IGF-1 avec une affinité plus faible que celle de l'insuline humaine (0,4-0,5 et 0,7-0,8; respectivement).

16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

Étant donné que Basaglar est un produit biologique et que les propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques de l'insuline glargine, ainsi que le profil de toxicité de cette dernière chez l'animal ont déjà été décrits pour le médicament biologique de référence, Lantus, cette section résume les résultats des études comparatives menées en vue de comparer les propriétés pharmacologiques et toxicologiques de Basaglar et de Lantus.

16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

Études *in vitro*

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.

16.1.2 Toxicologie comparative

Le profil de toxicité de 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 18), 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 18). Des signes microscopiques cutanés et sous-cutanés ont été également été 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 18).

Tableau 18 – 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

Étude	8259267	8229488
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.

Cancérogenèse, 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.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de LANTUS, solution injectable de 100 unités/mL, numéro de contrôle de la présentation : 254078, sanofi-aventis Canada Inc. (1^{er} décembre 2021).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Cartouche BASAGLAR® BASAGLAR® KwikPen® (stylo-injecteur prérempli à usage unique)

Insuline glargine injectable (source ADNr), 100 unités/mL

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Basaglar** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Basaglar**.

Basaglar est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Lantus®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité avec un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

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'insulinothérapie doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement.
- Basaglar ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire ni à l'aide d'une pompe à insuline.
- **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.

Pourquoi Basaglar est-il utilisé?

Basaglar (insuline glargine injectable [source ADNr]), 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.

Comment Basaglar agit-il?

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 la 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.

Les solutions d'insuline injectable jouent un rôle important dans la maîtrise de votre diabète. Mais le fait d'adopter un mode de vie sain – soit une alimentation équilibrée, la surveillance étroite de votre taux de sucre, l'activité physique régulière et le respect des recommandations de votre professionnel de la santé – aide également à la maîtrise du diabète.

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.

Quels sont les ingrédients dans Basaglar?

Ingrédients médicinaux : insuline glargine (source ADNr).

Ingrédients non médicinaux : eau pour injection, glycérine, métacrésol, oxyde de zinc. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium sont ajoutés pour ajuster le pH.

Basaglar est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution injectable (100 unités/mL) :

- 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.

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;
- si votre taux de sucre dans le sang est trop faible (hypoglycémie). Une fois l'hypoglycémie traitée, suivez les directives de votre professionnel de la santé en ce qui concerne l'emploi de Basaglar.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Basaglar, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous prévoyez avoir un enfant, êtes enceinte ou allaitez;
- si vous prenez tout autre médicament;
- si vous observez des changements cutanés au point d'injection.

Il faut assurer la rotation des points d'injection pour contribuer à prévenir les changements cutanés, comme les bosses sous la peau. L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses (voir la section « Comment utiliser Basaglar »). Avisez votre professionnel de la santé si vous faites actuellement des injections dans ces régions touchées avant de commencer à faire des injections dans une région différente. Un changement soudain de point d'injection peut entraîner une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de surveiller plus étroitement votre glycémie (taux de sucre dans le sang) et d'ajuster votre dose d'insuline ou de vos autres médicaments antidiabétiques.

Des erreurs impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action rapide, plutôt que de l'insuline glargine, ont été signalées. Afin d'éviter de telles erreurs, 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 hypokaliémifiants ou si vous subissez une perte de potassium attribuable à d'autres causes (par exemple, 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 accuse une variation importante, il se pourrait que la rétinopathie s'aggrave de façon passagère. Parlez-en à votre médecin.

Autres mises en garde à connaître :

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 médecin 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.

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Basaglar :

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 « Dose habituelle, Médicaments » ci-dessous pour prendre connaissance des interactions médicamenteuses possibles avec l'insuline.

Comment utiliser Basaglar :

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 action rapide. Vérifiez toujours le nom de l'insuline figurant sur l'étiquette de l'emballage que le pharmacien vous remet pour vous assurer qu'il s'agit bien du produit recommandé par votre médecin.

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;**
- **ASSURER L'ADMINISTRATION DE LA DOSE APPROPRIÉE.**

Utilisez **toujours** une aiguille neuve pour chaque injection. **NE PRÊTEZ NI VOTRE STYLO-INJECTEUR, NI VOS CARTOUCHES, NI VOS AIGUILLES À QUICONQUE. Ne partagez jamais** le stylo-injecteur ou la cartouche avec d'autres personnes, y compris des membres de votre famille, même si l'aiguille du dispositif d'injection a été remplacée. **Vous éviterez ainsi de transmettre ou de contracter une infection grave.**

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, de façon à ne pas utiliser le même point plus d'une fois par mois environ. Il faut éviter d'injecter le médicament aux endroits où la peau présente des petites dépressions, un épaissement ou des bosses.

Mode d'emploi de la cartouche Basaglar

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.

- Les stylos-injecteurs HumaPen Savvio® et HumaPen Luxura® permettent d'administrer Basaglar par paliers de 1 unité.
- Le stylo-injecteur HumaPen Luxura® HD permet d'administrer Basaglar par paliers de 0,5 unité.

Vous devez suivre les directives d'utilisation qui accompagnent le stylo-injecteur réutilisable.

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).

Mode d'emploi du stylo-injecteur Basaglar KwikPen

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

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.

Dose habituelle :

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 sous forme de 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.

Surdosage :

Si vous vous **administrez une dose trop élevée de Basaglar**, votre glycémie peut devenir trop basse (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment votre glycémie. Pour prévenir l'hypoglycémie, 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 « Problèmes courants liés au diabète » 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.

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Basaglar, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous **oubliez de prendre une dose de Basaglar** ou si vous 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 « Problèmes courants liés au diabète » ci-dessous.

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Basaglar?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez Basaglar. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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 un traitement de secours (glucagon nasal ou injectable) 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 capable 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 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 (lipoatrophie);
- épaissement de la peau (lipohypertrophie);
- bosses sur la peau (amylose cutanée localisée);
- 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. On a d'ailleurs signalé qu'un changement soudain de point d'injection pouvait entraîner une hypoglycémie.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou en

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Cartouche ou stylo-injecteur KwikPen jamais utilisé :

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 ou le stylo-injecteur Basaglar KwikPen en cours d'utilisation doit être conservé 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 après la date de péremption inscrite sur l'étiquette ou si la solution d'insuline est trouble ou contient des particules visibles.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

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 en savoir davantage au sujet de Basaglar :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.lilly.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-545-5972.

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.

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

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.

Le présent dépliant a été rédigé par Eli Lilly Canada Inc.

Dernière révision : 26 août 2022

BAS-0004-PMI-20220826

Manuel d'utilisation

BASAGLAR® KwikPen®
Insuline glargine (source ADNr)
100 unités/mL, stylo de 3 mL



www.lilly.ca

Lilly (logo)

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT MANUEL AVANT D'UTILISER LE STYLO

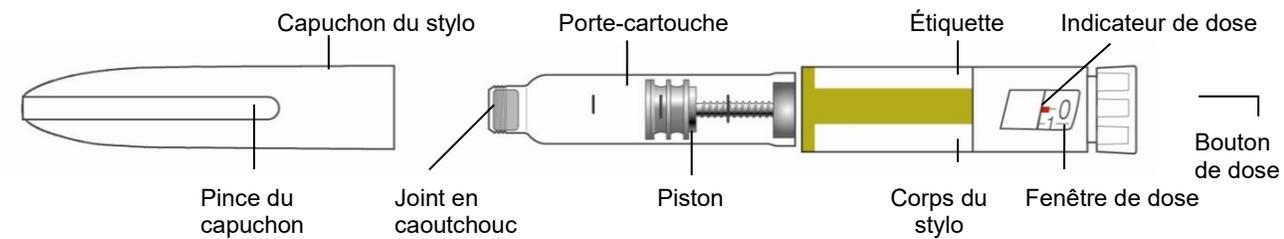
Veillez lire le manuel d'utilisation en entier avant de commencer à prendre BASAGLAR® et chaque fois que vous vous procurez un nouveau stylo BASAGLAR® KwikPen®, car il pourrait y avoir de l'information nouvelle. Cette information ne doit toutefois pas se substituer à votre professionnel de la santé en ce qui concerne votre maladie ou votre traitement.

BASAGLAR KwikPen (« stylo ») est un stylo pré-rempli jetable contenant 300 unités de BASAGLAR. Un stylo peut servir à plusieurs injections. Le bouton de dose tourne en indiquant 1 unité à la fois. Vous pouvez vous administrer de 1 à 80 unités en 1 seule injection. **Si votre dose est supérieure à 80 unités, vous devrez procéder à plus de 1 injection.** Le piston se déplace très peu à chaque injection, de sorte que vous pourriez ne pas remarquer son déplacement. Il atteindra l'extrémité de la cartouche seulement lorsque vous aurez utilisé les 300 unités contenues dans le stylo.

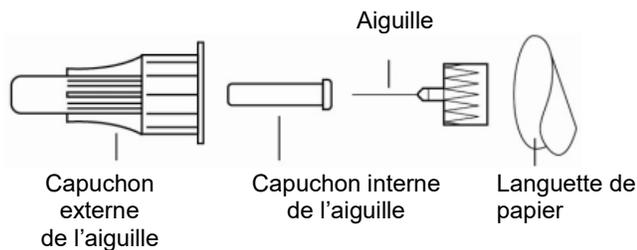
Le stylo doit être utilisé par une seule personne. Ne le prêtez à aucune autre personne, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas vos aiguilles et ne les partagez pas avec d'autres. Vous pourriez transmettre ou contracter une infection.

L'utilisation de ce stylo n'est pas recommandée pour des personnes non voyantes ou malvoyantes, sans l'aide d'une personne formée à cette fin.

Pièces du stylo KwikPen



Pièces de l'aiguille du stylo (aiguilles non comprises)



Bouton de dose et anneau vert



Comment reconnaître votre stylo Basaglar KwikPen

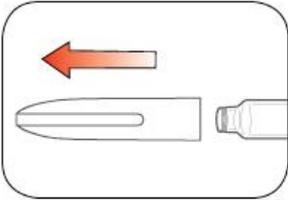
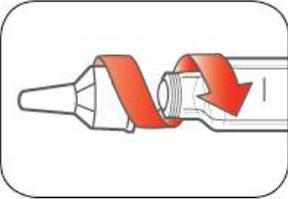
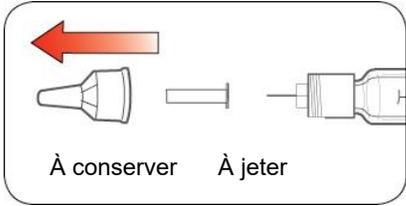
- Couleur du stylo : Gris pâle
- Bouton de dose : Gris pâle et anneau vert à l'extrémité
- Étiquettes : Gris pâle à bandes vertes

Matériel nécessaire aux injections

- BASAGLAR KwikPen
- Aiguille compatible avec KwikPen (aiguilles pour stylos-injecteurs BD recommandées)
- Tampon imbibé d'alcool

Préparation du stylo

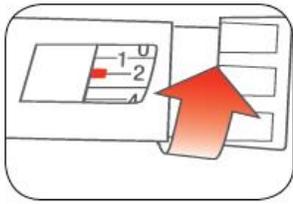
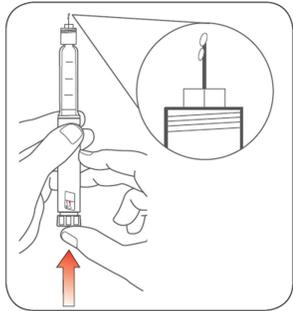
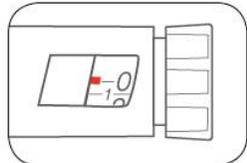
- *Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.*
- Vérifiez votre stylo pour vous assurer de prendre le bon type d'insuline. C'est particulièrement important si vous prenez plus d'un type d'insuline.
- **N'utilisez pas** votre stylo après la date de péremption figurant sur l'étiquette ou plus de 28 jours après une première utilisation.
- Utilisez toujours une **nouvelle aiguille** à chaque injection afin de prévenir les infections et l'obturation de l'aiguille.

<p>Étape 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enlevez le capuchon du stylo en tirant tout droit. <ul style="list-style-type: none"> - Ne retirez pas l'étiquette du stylo. • Nettoyez le joint en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool. <p>La solution de BASAGLAR doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si elle est trouble ou colorée, ou si elle contient des particules ou des grumeaux.</p>	
<p>Étape 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prenez une aiguille neuve. • Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille. 	
<p>Étape 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insérez l'aiguille munie de son capuchon tout droit dans le stylo, puis vissez-la jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée. 	
<p>Étape 4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez le capuchon externe de l'aiguille en tirant. Ne le jetez pas. • Retirez le capuchon interne de l'aiguille en tirant. Jetez-le. 	

Amorçage du stylo

Amorcez votre stylo avant chaque injection.

- Amorcer le stylo signifie qu'il faut enlever l'air qui aurait pu s'accumuler dans l'aiguille et la cartouche pendant une utilisation normale et vous assurer que le stylo fonctionne bien.
- Si vous **n'**amorcez **pas** le stylo avant chaque injection, vous pourriez recevoir trop ou trop peu d'insuline.

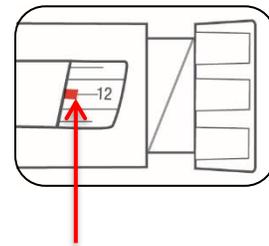
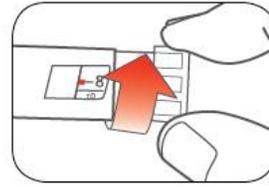
<p>Étape 5 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour amorcer votre stylo, sélectionnez 2 unités en tournant le bouton de dose. 	
<p>Étape 6 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pointez le stylo vers le haut. Tapotez légèrement le porte-cartouche pour que les bulles d'air remontent à la surface. 	
<p>Étape 7 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pointant toujours l'aiguille vers le haut, appuyez sur le bouton de dose jusqu'au bout et jusqu'à ce que le chiffre « 0 » apparaisse dans la fenêtre de dose. Maintenez le bouton de dose enfoncé et comptez lentement jusqu'à 5. <p>Vous devriez voir de l'insuline au bout de l'aiguille.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si vous ne voyez pas d'insuline, répétez les étapes de l'amorçage, mais pas plus de 4 fois. - Si vous ne voyez toujours pas d'insuline, changez d'aiguille et répétez les étapes de l'amorçage. <p>La présence de petites bulles d'air est normale et n'aura aucune incidence sur votre dose.</p>	 

Sélection de la dose

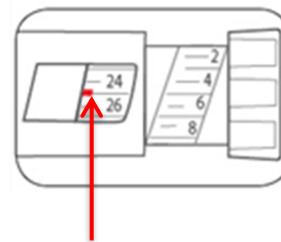
- Vous pouvez vous administrer de 1 à 80 unités en 1 seule injection.
- Si vous devez vous administrer plus de 80 unités, vous devrez procéder à plus de 1 injection.
 - Si vous avez besoin d'aide pour savoir comment diviser votre dose, consultez votre professionnel de la santé.
 - Vous devez utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection et répéter les étapes d'amorçage.

Étape 8 :

- Tournez le bouton de dose pour sélectionner le nombre d'unités que vous voulez injecter. L'indicateur de dose doit être aligné avec la dose que vous voulez injecter.
 - Le bouton de dose tourne en indiquant 1 unité à la fois.
 - Le bouton de dose émet un clic quand vous le tournez.
 - **NE** sélectionnez **PAS** votre dose en comptant les clics, car vous pourriez vous retrouver avec la mauvaise dose.
 - Vous pouvez modifier la dose indiquée en tournant le bouton dans une direction ou dans l'autre jusqu'à ce que le nombre souhaité soit aligné avec l'indicateur de dose.
 - Les nombres **pairs** sont imprimés sur le cadran.
 - Les nombres **impairs**, après le chiffre 1, paraissent sous forme de longs traits.
- **Vérifiez toujours le nombre indiqué dans la fenêtre de dose pour vous assurer que la bonne dose est sélectionnée.**



(Exemple : la fenêtre de dose indique 12 unités)



(Exemple : la fenêtre de dose indique 25 unités)

- Le stylo ne vous permettra pas de sélectionner un nombre supérieur à la quantité d'unités qu'il contient.
- Si vous devez vous injecter plus d'unités qu'il n'en reste dans le stylo, vous pouvez :
 - vous injecter la quantité restante dans votre stylo puis utiliser un nouveau stylo pour le reste de votre dose, **ou**
 - vous procurer un nouveau stylo et vous injecter la dose complète.
- C'est normal qu'une petite quantité d'insuline demeure dans le stylo et que vous ne puissiez pas vous l'injecter.

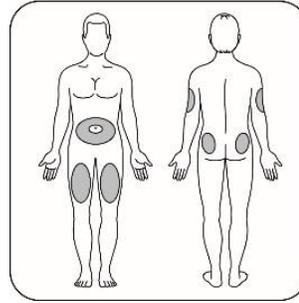
Injection

- Injectez-vous l'insuline en suivant les directives de votre professionnel de la santé.
- Changez de point d'injection à chaque administration (faites une rotation).
- **N'essayez pas** de modifier la dose pendant l'injection.

Étape 9 :

Choisissez le point d'injection.

- BASAGLAR est injecté sous la peau (injection sous-cutanée) dans l'abdomen, les fesses, les cuisses ou la partie supérieure des bras.
- **Suivez les directives de votre professionnel de la santé touchant la technique recommandée pour faire l'injection de façon aseptique.**

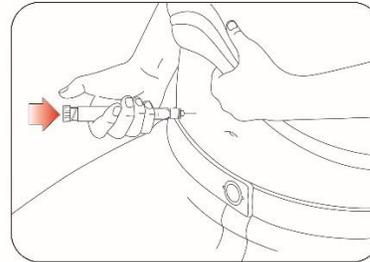


Étape 10 :

- Insérez l'aiguille dans votre peau.
- Enfoncez complètement le bouton de dose.
- Maintenez le bouton de dose enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5** avant de retirer l'aiguille.



N'essayez pas d'injecter l'insuline en tournant le bouton de dose. Vous **NE** recevrez **PAS** d'insuline en tournant le bouton de dose.

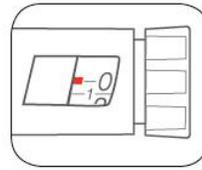


Étape 11 :

- Retirez l'aiguille de votre peau.
 - La présence d'une goutte d'insuline à l'extrémité de l'aiguille est normale. Cela n'aura pas d'incidence sur votre dose.
- Vérifiez le nombre indiqué dans la fenêtre de dose.
 - Si la fenêtre indique « 0 », vous avez reçu toute la quantité sélectionnée.
 - Si la fenêtre affiche un autre nombre que « 0 », ne tournez pas le bouton de dose. Insérez l'aiguille dans votre peau et complétez l'injection.
 - Si vous ne croyez **toujours** pas avoir reçu toute la quantité sélectionnée pour l'injection, **ne recommencez pas ou ne répétez pas l'injection**. Mesurez votre glycémie comme vous l'a enseigné votre professionnel de la santé.
 - Si vous avez habituellement besoin de 2 injections pour recevoir votre dose entière, assurez-vous de procéder à votre deuxième injection.

Le piston se déplace très peu à chaque injection, de sorte que vous pourriez ne pas remarquer son déplacement.

Si vous voyez du sang après avoir retiré l'aiguille de votre peau, appliquez une légère pression au point d'injection avec une gaze ou un tampon imbibé d'alcool. **Ne frottez pas** la zone.



Après l'injection

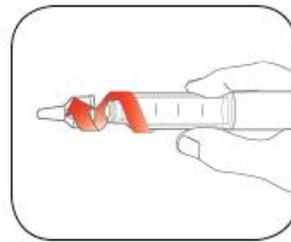
Étape 12 :

- Remettez soigneusement en place le capuchon externe de l'aiguille.



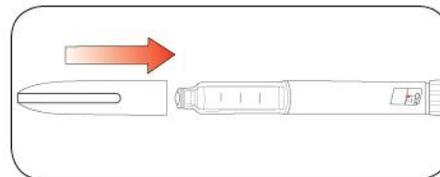
Étape 13 :

- Dévissez l'aiguille munie de son capuchon et jetez-la de la manière décrite plus loin (voir la section **Élimination des stylos et des aiguilles**).
- Ne laissez pas l'aiguille en place quand vous rangez le stylo afin de prévenir les fuites, l'obstruction de l'aiguille et l'entrée d'air dans le stylo.



Étape 14 :

- Remettez le capuchon sur le stylo en alignant la pince du capuchon avec l'indicateur de dose et en poussant tout droit.



Élimination des stylos et des aiguilles

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

Conservation du stylo

Stylos non utilisés

- Conservez les stylos non utilisés au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C.
- **Ne** congelez **pas** BASAGLAR. **Ne** l'utilisez **pas** s'il a déjà été congelé.
- Les stylos jamais utilisés peuvent l'être jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette s'ils ont été conservés au réfrigérateur.

Stylo en cours d'utilisation

- Entreposez le stylo en cours d'utilisation à la température ambiante (jusqu'à 30 °C), loin des sources de chaleur et de la lumière.
- Jetez votre stylo après 28 jours d'utilisation, même s'il reste de l'insuline à l'intérieur.

Reportez-vous au dépliant présentant les renseignements destinés au consommateur pour prendre connaissance des directives complètes sur la conservation des insulines.

Information générale sur l'utilisation sécuritaire et efficace du stylo

- **Gardez votre stylo et vos aiguilles hors de la portée et de la vue des enfants.**
- **N'utilisez pas** votre stylo si l'une des pièces semble brisée ou endommagée.
- Ayez toujours avec vous un stylo de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo.

Dépannage

- Si vous ne pouvez pas retirer le capuchon du stylo, tournez-le doucement dans un sens puis dans l'autre, puis enlevez-le en tirant tout droit.
- S'il est difficile d'enfoncer le bouton de dose :
 - Le fait d'appuyer plus lentement sur le bouton de dose lui permettra de s'enfoncer plus facilement.
 - Votre aiguille est peut-être obstruée. Mettez une nouvelle aiguille et amorcez le stylo.

- Il y a peut-être de la poussière, des aliments ou du liquide à l'intérieur du stylo. Jetez le stylo et procurez-vous-en un neuf.

Si vous avez des questions ou si vous avez des problèmes en lien avec BASAGLAR KwikPen, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec Lilly au 1-888-545-5972 pour obtenir de l'aide.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur BASAGLAR KwikPen et l'insuline, veuillez visiter notre site Web à www.lilly.ca.

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

Fabriqué par :

Eli Lilly and Company
Usine d'assemblage des stylos-injecteurs
Indianapolis (Indiana) 46285
États-Unis

Distribué par :

Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73
Toronto, Ontario
M5X 1B1

© 2015, 2022, Eli Lilly and Company. Tous droits réservés.

BASAGLAR KwikPen répond aux exigences actuelles de la norme ISO 11608-1 en matière d'exactitude des doses et de fonctionnalité.

L'information contenue dans le présent document était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour l'information la plus à jour, veuillez consulter le site www.lilly.ca ou communiquer directement avec nous au 1-888-545-5972.

Date de révision du document : 26 août 2022

BASKP-0003-CA-IFU-26 août 2022

Lilly (*red script*)