

# Basalogone<sup>®</sup>

insuline glargine (ADNr) injection

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Basalog ONE<sup>®</sup> insuline glargine (origine d'ADNr) 100 UI/ml, 3 ml en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque ml contient : insuline glargine (origine d'ADNr) **100 UI** (équivalent 3,64 mg). L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Pichia pastoris*. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Excipient à effet notoire : hydroxyde de sodium. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable en stylo prérempli Solution claire, incolore. **4. DONNÉES CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques** Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans, quand un traitement par l'insuline est requis. **4.2 Posologie et mode d'administration**

**Posologie Basalog ONE<sup>®</sup>** contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline, et a une durée d'action prolongée. **Basalog ONE<sup>®</sup>** doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour. Le schéma posologique de **Basalog ONE<sup>®</sup>** (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, **Basalog ONE<sup>®</sup>** peut également être associé à des antidiabétiques actifs par voie orale.

*Populations particulières : Sujet âgé (≥ 65 ans) :* Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline. *Insuffisance rénale :* Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline. *Insuffisance hépatique :* Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de l'insuline glargine ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans. Chez les enfants, la sécurité et l'efficacité de l'insuline glargine ont été seulement établies en cas de son administration le soir. La sécurité et l'efficacité de l'insuline glargine n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 2 ans. Aucune donnée n'est disponible.

L'initiation du traitement par l'insuline glargine La dose initiale de l'insuline glargine recommandée chez des patients de diabète de type 1 doit être environ un tiers du besoin total quotidien en insuline. L'insuline à durée d'action rapide et administrée avant le repas, doit être utilisée pour satisfaire le besoin d'insuline pour le reste de la journée. La dose initiale de l'insuline glargine recommandée chez des patients de diabète de type 2, qui ne sont pas traités couramment par l'insuline, est 10 unités (ou 0.2 Unités/kg) une seule fois par jour. Par la suite, cette dose doit être ajustée selon les besoins du patient.

Transition d'autres types d'insulines à Basalog ONE<sup>®</sup> Quand on remplace une insuline intermédiaire ou d'action prolongée par **Basalog ONE<sup>®</sup>**, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline basale et/ou d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologie des antidiabétiques oraux associés). Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie nocturne ou de début de journée, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale de 2 injections journalières d'insuline NPH par une injection quotidienne d'insuline glargine doivent réduire leur dose quotidienne d'insuline basale de 20-30% durant les premières semaines de traitement. Durant les premières semaines, cette réduction doit, au moins en partie, être compensée par une augmentation de l'insuline couvrant les repas, après cette période le traitement devra être ajusté individuellement. Comme avec les autres analogues de l'insuline, les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec l'insuline glargine. Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration Basalog ONE<sup>®</sup> est administré par voie sous-cutanée. **Basalog ONE<sup>®</sup>** ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de **Basalog ONE<sup>®</sup>** dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère. On n'a pas observé de différences cliniques notables, sur le plan des taux sériques d'insuline et de glucose, suivant que **Basalog ONE<sup>®</sup>** est administré en sous cutanée de la région abdominale, la région deltoïdienne ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même région d'injection, d'une injection à l'autre. **Basalog ONE<sup>®</sup>** ne doit ni être mélangé à une autre insuline ni dilué. Un mélange ou une dilution risquerait en effet de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange pourrait provoquer une précipitation.

**4.3 Contre-indications** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Basalog ONE<sup>®</sup>** n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline de durée d'action rapide par voie intraveineuse. Si l'équilibre glycémique n'est

pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit, les sites et la technique adéquate d'injection ainsi que l'ensemble des autres facteurs pertinents avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline. Tout changement de type d'insuline ou de marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, NPH, lente, à durée d'action prolongée, etc.), d'origine (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation de la dose. L'administration de l'insuline peut entraîner la formation des anticorps d'insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie (voir rubrique 5.1). **Hypoglycémie** Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc changer après modification du schéma de traitement. En raison d'un apport plus soutenu en insuline basale avec **Basalog ONE**<sup>®</sup>, on peut s'attendre à une diminution des hypoglycémies nocturnes et à une augmentation des hypoglycémies de début de journée. Il faut être particulièrement prudent et intensifier la surveillance de la glycémie chez les patients pour lesquels les épisodes hypoglycémiques risqueraient d'avoir des conséquences cliniques particulièrement graves, par exemple en cas de sténose serrée des artères coronaires ou carotidiennes (risque de complications cardiaques ou cérébrales de l'hypoglycémie), de même qu'en cas de rétinopathie proliférante, surtout si celle-ci n'est pas traitée par photocoagulation (risque d'amaurose transitoire après une hypoglycémie). Les patients doivent connaître les circonstances dans lesquelles les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués ou absents dans certains groupes à risque, à savoir : chez les patients dont l'équilibre glycémique a été nettement amélioré, en cas d'installation progressive de l'hypoglycémie, chez les patients âgés, après passage d'une insuline animale à une insuline humaine, en cas de neuropathie végétative, chez les patients diabétiques de longue date, chez les patients présentant des troubles psychiatriques, chez les patients recevant en même temps certains autres médicaments (voir rubrique 4.5). Dans de telles situations, il peut apparaître une hypoglycémie sévère (avec éventuellement perte de conscience) avant que le patient ne se rende compte de l'hypoglycémie. L'effet prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané pourrait retarder la récupération d'une hypoglycémie. Si le taux d'hémoglobine glyquée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout nocturnes) doit être évoquée. Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il faut absolument que le patient respecte les consignes posologiques et diététiques, s'administre correctement l'insuline et connaisse les symptômes de l'hypoglycémie. Les facteurs qui augmentent la susceptibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement stricte et peuvent nécessiter un ajustement posologique. Ces facteurs sont les suivants : changement du site d'injection, amélioration de la sensibilité à l'insuline (par exemple, après élimination des facteurs de stress), exercice physique inhabituel, majoré ou prolongé, maladie intercurrente (par exemple vomissements, diarrhée), écarts de régime, omission de repas, prise d'alcool, certains troubles non compensés du système endocrinien (par exemple en cas d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme antérieure ou d'insuffisance surrénale), administration conjointe de certains autres médicaments (rubrique 4.5) **Maladies intercurrentes** Toute maladie intercurrente nécessite un renforcement de la surveillance métabolique. Il est souvent indiqué de rechercher la présence de corps cétoniques dans les urines et souvent nécessaire d'ajuster les doses d'insuline. Les besoins en insuline sont souvent accrus. Les patients diabétiques de type 1 doivent continuer à consommer régulièrement au moins une faible quantité de glucides, même s'ils ne peuvent pas ou presque pas s'alimenter, souffrent de vomissements, etc. et ils ne doivent jamais arrêter complètement l'insuline. **Erreurs médicamenteuses** Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres insulines, en particulier des insulines d'action rapide, ont été accidentellement administrées à la place de l'insuline glargine. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glargine et d'autres insulines. **Insuffisance rénale** En raison de sa longue durée d'action, l'insuline glargine n'est pas recommandée pendant les périodes de déclin de la fonction rénale en raison du risque d'hypoglycémie prolongée. Bien que des études n'aient pas été réalisées chez les patients atteints de diabète et d'insuffisance rénale, une réduction de la dose d'insuline glargine peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale en raison du métabolisme réduit de l'insuline, similaire aux observations trouvées avec d'autres insulines. **Insuffisance hépatique** En raison de sa longue durée d'action, l'insuline glargine n'est pas recommandée pendant les périodes de déclin de la fonction rénale en raison du risque d'hypoglycémie prolongée. Bien que des études n'aient pas été réalisées chez les patients atteints de diabète et d'insuffisance hépatique, une réduction de la dose d'insuline glargine peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison de la capacité réduite de la gluconéogenèse et du métabolisme réduit de l'insuline, similaire aux observations trouvées avec d'autres insulines. **Sodium** : Ce médicament contient du sodium, le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ». **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Diverses substances affectent le métabolisme du glucose, ce qui peut exiger un ajustement de la dose d'insuline glargine. Les médicaments susceptibles de provoquer une

augmentation de l'effet hypoglycémiant et de la sensibilité à l'hypoglycémie sont, entre autres, les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylés et les antibiotiques de type sulfamides. Les médicaments susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les œstrogènes et progestatifs, les dérivés de phénothiazines, la somatropine, les médicaments sympathomimétiques [par exemple épinéphrine (adrénaline), salbutamol, terbutaline], les hormones thyroïdiennes, les antipsychotiques atypiques (par exemple clozapine et olanzapine) et les inhibiteurs de protéase. Les bêta-bloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent soit potentialiser soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie. D'autre part, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénergique compensatrice peuvent être atténués, voire absents.

**4.6 Fertilité, Grossesse et Allaitement**

**Grossesse** Il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'insuline glargine chez la femme enceinte. Un grand nombre de données chez la femme enceinte n'a mis en évidence aucun effet indésirable spécifique de l'insuline glargine sur la grossesse ni aucun effet malformatif, ni toxique spécifique pour le fœtus ou le nouveau-né de l'insuline glargine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction. La prescription de **Basalog ONE®** peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire. En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant le deuxième et le troisième trimestre. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soignée de l'équilibre glycémique est indispensable.

**Allaitement** On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique de l'insuline glargine ingérée chez le nouveau-né/le nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'insuline glargine, comme tout peptide, est digérée en acides aminés au niveau gastro-intestinal. Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

**Fertilité** Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fécondité.

**4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** La capacité des patients à se concentrer et à réagir peut être diminuée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, en cas de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines). Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. Cela est particulièrement important chez les patients qui ont peu ou qui n'ont pas conscience des symptômes précurseurs de l'hypoglycémie, ou encore, qui sont sujets à des épisodes fréquents d'hypoglycémie. Dans de telles circonstances, on doit s'interroger sur la capacité de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machine.

**4.8 Effets indésirables** L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$  ; rare :  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$  ; très rare :  $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Affections du système immunitaire** Rare: Réactions allergiques.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent: Hypoglycémie.

**Affections du système nerveux** Très rare: Dysgueusie.

**Affections oculaires** Rare: Altération de la vision, rétinopathie.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent: Lipohypertrophie. Peu fréquent: Lipoatrophie.

**Affections musculo-squelettiques et systémiques** Très rare: Myalgie.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent: Réactions au site d'injection. Rare: Œdème.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital. Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopenie sont précédés par des signes de réaction adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués.

**Affections du système immunitaire** Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à ses excipients peuvent s'accompagner, par exemple, de réactions cutanées généralisées, d'un angio-œdème, d'un bronchospasme, d'une hypotension et d'un choc et peuvent menacer le pronostic vital. L'administration de l'insuline peut entraîner la formation des anticorps d'insuline. Lors des études cliniques, les anticorps ayant une réaction croisée avec l'insuline humaine et l'insuline glargine, ont été constatés aux mêmes fréquences dans les deux groupes de traitement : insuline NPH et insuline glargine. Chez de rares cas, la présence de ces anticorps peut nécessiter une adaptation de la dose de l'insuline pour corriger la tendance à l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie.

**Affections**

oculaires Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une altération temporaire de la turgescence et de l'index de réfraction du cristallin. Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique. Une hypoglycémie sévère risque de provoquer une amaurose transitoire chez les patients atteints de rétinopathie proliférante, en particulier si celle-ci n'a pas été traitée par photocoagulation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané Comme avec un traitement par une insuline quelconque, une lipodystrophie peut survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions. Troubles généraux et anomalies au site d'administration De telles réactions comprennent rougeur, douleur, prurit, urticaire, tuméfaction ou inflammation.

La plupart des réactions mineures à l'insuline au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, l'insuline peut provoquer une rétention sodée et un œdème, en particulier si l'équilibre métabolique auparavant médiocre se trouve amélioré par une insulinothérapie intensive.

Population pédiatrique D'une manière générale, le profil de tolérance est identique chez les enfants et les adolescents ( $\leq 18$  ans) et chez les adultes. Les rapports sur les effets indésirables reçus au cours de la surveillance post marketing ont montré une fréquence relativement plus importante des réactions au site d'injection (douleur au point d'injection, réaction au point d'injection) et des réactions cutanées (éruption, urticaire) chez les enfants et les adolescents ( $\leq 18$  ans) que chez les adultes. Chez les enfants de moins de 2 ans, il n'y a pas de données de tolérance issues d'étude clinique. Lors d'un essai clinique mené par Biocon, la nature, la fréquence et la sévérité des effets secondaires ou indésirables étaient similaires à ceux du produit de référence. Les événements hypoglycémiques ont été les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes de traitement. En dehors de l'hypoglycémie, la pyrexie a été le second événement indésirable le plus fréquent avec trois événements dans chaque bras d'étude. Les effets indésirables de la rétine signalés dans cette étude étaient comparables entre les groupes de traitement. Les anomalies dans les paramètres de laboratoire étaient comparables entre les deux bras d'étude et tous étaient considérés comme non cliniquement significatifs. Les anticorps contre l'insuline glargine fabriquée par Biocon ont été observés avec la même fréquence que le produit de référence.

**4.9 Surdosage** Symptômes Un surdosage en insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère, pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital. Prise en charge On peut généralement traiter les épisodes d'hypoglycémie légère par un apport oral de glucides. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de l'insuline, le régime alimentaire ou l'activité physique. Les épisodes plus sévères, s'accompagnant de coma, convulsions ou troubles neurologiques, peuvent être traités par du glucagon par voie intramusculaire profonde ou du glucose concentré par voie intraveineuse. Etant donné qu'une hypoglycémie peut récidiver après une amélioration clinique apparente, il peut être nécessaire de poursuivre l'apport de glucides et la surveillance.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmaco thérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action. Code d'ATC : A10A E04

Mécanisme d'action L'insuline glargine est un analogue recombinant de l'insuline humaine, peu soluble à pH neutre. Elle est totalement soluble au pH acide de la solution injectable de l'insuline glargine (pH 4). Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de micro-précipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue. De ce fait, la courbe concentration/temps est régulière, sans pics, prévisible, et la durée d'action prolongée.

Liaison au récepteur IGF-1 : L'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur IGF-1 humain est d'environ 5 à 8 fois supérieure à celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois inférieure à celle de l'IGF-1), alors que M1 et M2 lient l'IGF -1 avec une affinité légèrement inférieure par rapport à l'insuline humaine.

La concentration totale d'insuline (insuline glargine et ses métabolites) chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour une occupation semi-maximale du récepteur d'IGF-1 et l'activation subséquente de la voie mitogène-proliférative initiée par l'IGF -1 récepteur. Les concentrations physiologiques de l'IGF-1 endogène peuvent activer la voie mitogène-proliférative ; Cependant, les concentrations thérapeutiques trouvées dans la thérapie par l'insuline, y compris dans le traitement par l'insuline glargine sont considérablement inférieures aux concentrations pharmacologiques requises pour activer la voie IGF-1. Le principal effet de l'insuline, y compris l'insuline glargine, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et stimule la synthèse des protéines. Des études de pharmacologie clinique ont montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes. Comme pour toutes les insulines, l'activité physique et d'autres paramètres peuvent affecter le profil d'action en fonction du temps de l'insuline glargine. Des études de clamp euglycémique menées chez des sujets sains et patients atteints de diabète de type 1 ont montré que l'effet de l'insuline glargine sous-cutanée apparaissait plus lentement que

celui de l'insuline NPH humaine, que cet effet était régulier, sans pics, et que la durée d'action était prolongée. Cet effet plus prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané est directement lié au fait que la résorption de cette insuline est plus lente. En conséquence, une seule administration par jour suffit. Le profil d'action de l'insuline et des analogues de l'insuline tels que l'insuline glargine peut varier considérablement d'un sujet à l'autre et chez un même sujet. Dans une étude clinique, les symptômes d'hypoglycémie et des réponses hormonales compensatrices ont été identiques après l'administration intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine, tant chez des volontaires sains que chez des patients atteints de diabète de type 1.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez des sujets sains comme chez des diabétiques, l'analyse des concentrations sériques d'insuline a montré que la résorption de l'insuline glargine était plus lente et beaucoup plus prolongée que celle de l'insuline NPH humaine et qu'il n'y avait pas de pic après injection sous-cutanée d'insuline glargine. Autrement dit, les concentrations étaient conformes au déroulement chronologique de l'activité pharmacodynamique de l'insuline glargine. L'insuline glargine administrée une fois par jour atteindra l'état d'équilibre en 2 à 4 jours après la première injection. Après administration intraveineuse, les demi-vies d'élimination apparentes de l'insuline glargine et de l'insuline humaine sont comparables. Après injection sous-cutanée chez des patients diabétiques, l'insuline Glargine est rapidement métabolisée en extrémité carboxyle de la chaîne Beta avec formation de métabolite actif M1 (21A -Gly-insulin) et M2 (21A -Gly-des-30B -Thr-insulin). Dans le plasma, le composant principal en circulation est le M1. L'exposition au M1 augmente avec l'administration de dose d'insuline glargine. Les résultats de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique indiquent que l'effet de l'injection sous-cutanée par l'insuline glargine est principalement basée sur l'exposition au M1. L'insuline glargine et le métabolite M2 n'étaient pas détectables chez la majorité des sujets et, quand détectables, leur concentration était indépendante de la dose d'insuline glargine administrée.

Populations particulières: Dans des études cliniques, les analyses des sous-groupes selon âge et sexe n'ont pas de différence sur la sécurité et l'efficacité chez les patients traités par l'insuline glargine comparés à la population totale de l'étude.

Population pédiatrique: La pharmacocinétique chez les enfants de 2 à 6 ans avec diabète mellitus type 1 a été évaluée avec une seule étude clinique. Les niveaux plasmatiques d'insuline glargine et les métabolites principaux M1 et M2 ont été similaires à ceux chez les adultes et il n'y a pas eu d'évidence d'accumulation d'insuline glargine ou ses métabolites en administration chronique.

Sécurité clinique et efficacité: Les effets de l'insuline glargine (une fois par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués dans une étude ouverte de 5 ans contrôlée par NPH (NPH offerte) chez 1024 patients diabétiques de type 2, dans lesquels la progression de la rétinopathie par 3 étapes ou plus sur Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), échelle d'étude de l'effet du traitement précoce du diabète sur la rétinopathie, a été étudiée par la photographie du fond d'œil. Aucune différence significative n'a été observée dans la progression de la rétinopathie diabétique lorsque l'insuline glargine a été comparée à l'insuline NPH. L'étude ORIGINE (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) était une étude multicentrique, de conception factoriel 2x2 randomisée menée chez 12 537 participants à haut risque cardiovasculaire (CV) avec troubles de la glycémie à jeun (IFG) ou une intolérance au glucose (IGT) (12% des participants) ou de diabète sucré de type 2 traité avec  $\leq 1$  antidiabétique oral (88% des participants). Les participants ont été randomisés (1: 1) pour recevoir l'insuline glargine (n = 6264), titrée pour atteindre une glycémie à jeun  $\leq 95$  mg / dl (5,3 mmol/L), ou des soins standards (n = 6273). Le premier co-critère principal d'efficacité a été le temps jusqu'à la survenue d'un premier événement à type de décès d'origine CV, ou d'infarctus du myocarde (IDM), ou un Accident Vasculaire Cérébral non fatal, et le second co-critère principal d'efficacité a été le temps jusqu'à la survenue de l'un des événements du premier co-critère principal, ou procédure de revascularisation (coronarienne, carotidienne ou périphérique) ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les critères secondaires comprenaient la mortalité toutes causes confondues et un critère composite d'atteintes micro-vasculaires. L'insuline glargine n'a pas modifié le risque relatif de morbidité et de mortalité cardiovasculaires comparativement au traitement standard. Aucune différence n'a été observée entre l'insuline glargine et le traitement standard pour les deux co-critères principaux d'efficacité, ni pour aucun des événements évalué isolément dans ces deux critères, ni pour toutes les causes de mortalité, ni pour les atteintes micro-vasculaires. La dose d'insuline glargine moyenne à la fin de l'étude était de 0,42 UI/ kg. La valeur médiane de l' HbA1c a été de 6,4% à l'inclusion puis cette valeur sous traitement a été comprise entre 5,9 et 6,4% dans le groupe de l'insuline glargine, et entre 6,2% et 6,6% dans le groupe traitement standard pendant toute la durée de suivi. Les taux d'hypoglycémie sévère (participants touchés par 100 participants exposés) étaient de 1,05 pour l'insuline glargine et 0,30 pour le groupe de traitement standard. Les taux d'hypoglycémies non sévères confirmées ont été 7,71 dans le groupe insuline glargine et de 2,44 dans le groupe de traitement standard. Au cours de cette étude de 6 ans, 42% du groupe insuline glargine n'ont jamais présenté une hypoglycémie. Lors de la dernière visite de suivi, il y a eu une augmentation moyenne du poids corporel de 1,4 kg dans le groupe insuline glargine et une diminution moyenne de 0,8 kg dans le groupe de traitement standard.

Population pédiatrique: Dans une étude clinique randomisée contrôlée, les patients pédiatriques (tranche d'âge de 6 à 15 ans) atteints de diabète de type 1 (n = 349) ont été traités pendant 28 semaines avec une insulinothérapie à type basal/bolus où l'insuline humaine régulière a été utilisée avant chaque repas.

L'insuline glargine a été administrée une fois par jour au coucher et l'insuline humaine NPH a été administrée une ou deux fois par jour. Des effets similaires sur l'hémoglobine glyquée et l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique ont été observées dans les deux groupes de traitement. Cependant, la glycémie à jeun a diminué davantage par rapport à sa valeur initiale au sein du groupe insuline glargine que dans le groupe NPH. Aussi, Il y avait moins d'hypoglycémies sévères dans le groupe insuline glargine. Cent quarante-trois des patients traités avec de l'insuline glargine dans cette étude ont continué le traitement avec l'insuline glargine dans une étude d'extension non contrôlée avec une durée moyenne de suivi de 2 ans. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été rapporté pendant ce traitement prolongé avec de l'insuline glargine. Une étude de 24 semaines en groupes parallèles a été menée chez 125 enfants atteints de diabète de type 1 âgés de 2 à 6 ans, en comparant l'insuline glargine une fois par jour le matin et l'insuline NPH administrée une ou deux fois par jour comme insuline basale. Les deux groupes ont reçu un bolus d'insuline avant les repas. L'objectif principal de démontrer la non-infériorité de l'insuline glargine à NPH dans toutes les hypoglycémies n'a pas été atteint et le nombre d'événements hypoglycémiques a eu tendance à être plus élevé avec l'insuline glargine [rapport de taux insuline glargine/ NPH = 1,18 (IC à 95% 0.97- 1.44)]. Les variations de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette étude.

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

**6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients** Les excipients utilisés pendant la formulation sont les suivants :

Composant	Quantité par cartouche
<i>m</i> -Crésol	2,7mg
Glycérol	20 mg
Chlorure de zinc	Equivalent à 30µg/100UI
Acide chlorhydrique	q.s
Hydroxyde de sodium	q.s
Eau pour préparations injectables	q.s

**6.2 Incompatibilités Basalog ONE®** ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **6.3 Durée de conservation** 24 mois avec respect de la chaîne de froid. Après ouverture, peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe. Ne pas conserver le stylo au réfrigérateur après ouverture. **6.4 Précautions particulières de conservation** Conserver le stylo avec son couvercle pour prévenir une contamination. **Avant l'utilisation** : conserver le stylo prérempli au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. **Pendant l'utilisation** : Après avoir retiré le stylo du réfrigérateur, laisser le stylo atteindre naturellement la température ambiante (environ 25°C). L'insuline froide est douloureuse pour l'injection. Après la première ouverture, conservez le stylo à température ambiante jusqu'à 30°C. Utilisez le stylo dans les 28 jours après l'ouverture. Ne pas congeler. A conserver à l'abri de la chaleur et du soleil. A conserver à l'abri des enfants. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Basalog ONE®** est conditionné en stylo prérempli de 3 ml, en boîte de 5 stylos. **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation** L'insuline glargine ne doit être ni mélangée avec une autre insuline ni diluée. Le mélange ou la dilution peuvent changer sa durée d'action et le mélange peut provoquer une précipitation. Inspecter **Basalog ONE®** avant l'emploi. Ne l'utiliser que si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles. Comme **Basalog ONE®** est une solution, il n'est pas nécessaire de la remettre en suspension avant l'emploi. La destruction des produits pharmaceutiques est soumise à la « Régulation de contrôle des déchets pharmaceutiques » et « Régulation de contrôle des conditionnements et déchets des conditionnements ».

**7. DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT BIOCON LIMITED, 20<sup>th</sup> KM, Hosur Road, Electronics City, Bangalore 560100, Inde.**

**8. NUMERO DE DECISON D'ENREGISTREMENT 17/14B 215/494**

**9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT ET CONDITIONNEUR DU PRODUIT FINI : BIOCON LIMITED, Plot No. 2-4, Phase IV, Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bangalore-560 099, Inde.**

**10. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION 04 Février 2013.**

**11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Janvier 2016.**