

Lantus® 100 UI/ML

Solution injectable en stylo prérempli Solostar.

FORME ET PRESENTATION : Solution injectable en stylo prérempli Solostar®. Solution claire, incolore. Boîtes de 1 et de 5 stylos préremplis. **COMPOSITION : Principe actif :** Insuline glargine. **Excipients :** Chlorure de zinc^a, m-Crésol, glycérol (85%), Acide chlorhydrique concentré^b, hydroxyde de sodium^c, eau pour préparations injectables. (a).Quantité totale de chlorure de zinc à partir du principe actif et du produit fini. (b).Pour ajustement du pH, quantité estimée. (c).Pour ajustement du pH, quantité estimée. Chaque ml de solution pour injection contient 3,64 mg de substance active (insuline glargine), correspondant à 100 U d'insuline humaine. Chaque stylo contient 3ml, correspondant à 300 U. L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant sur *Escherichia coli*.

INDICATIONS : Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : Lantus contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline, et a une durée d'action prolongée. Lantus doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour. Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Lantus peut également être associé à des antidiabétiques actifs par voie orale. L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Lantus et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (Cf. propriétés pharmacodynamiques). 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 :* • Adolescents et enfants à partir de 2 ans : La sécurité et l'efficacité de Lantus ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans (Cf. Propriétés pharmacodynamiques). Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. • Enfants âgés de moins de 2 ans : La sécurité et l'efficacité de Lantus n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Remplacement d'autres insulines par Lantus : Quand on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Lantus, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline 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 posologies des antidiabétiques oraux associés). Remplacement de 2 injections journalières d'insuline NPH par une injection quotidienne de Lantus : 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 de Lantus doivent réduire leur dose quotidienne d'insuline basale de 20-30% durant les premières semaines de traitement. Remplacement de l'insuline glargine 300 unités/ml par Lantus : Lantus et Toujeo (insuline glargine 300 unités/ml) ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas directement interchangeables. Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale à une injection quotidienne d'insuline

glargine 300 unités/ml par une injection quotidienne de Lantus doivent réduire leur dose de 20% environ. 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. Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de remplacement 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 Lantus. **Mode d'administration :** Lantus est administré par voie sous-cutanée. Lantus ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Lantus 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 Lantus est administré dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection, d'une injection à l'autre afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Il ne faut ni mélanger Lantus à une autre insuline, ni la diluer. 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. Lantus SoloStar 100 unités/ml en stylo prérempli doit être exclusivement administré en injection sous-cutanée. Si une administration à l'aide d'une seringue à insuline est nécessaire, un flacon doit être utilisé (voir rubrique 4.4). Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar (voir rubrique 6.6). **CONTRE-INDICATION :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :** Traçabilité : Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit doivent être clairement enregistrés. Lantus n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline rapide par voie intraveineuse. Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé. 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. Hypoglycémie : Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc changer après modification du schéma thérapeutique. En raison d'un apport plus soutenu en insuline basale avec Lantus, 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 (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 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 peut retarder la récupération d'une hypoglycémie. Si le taux d'hémoglobine glycosylée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout nocturnes) doit être évoquée. Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il est essentiel que le patient respecte les consignes posologiques et diététiques, 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 de zone 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 ou d'insuffisance surrénale) ; - administration conjointe de certains autres médicaments (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 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. Ils ne doivent jamais arrêter complètement l'insuline. Anticorps anti-insuline : L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie (Cf. Propriétés pharmacodynamiques). Manipulation du stylo prérempli SoloStar : Lantus SoloStar 100 unités/ml en stylo prérempli doit être exclusivement administré en injection sous-cutanée. Si une administration à l'aide d'une seringue à insuline est nécessaire, un flacon doit être utilisé (voir rubrique 4.2). Le mode

d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation de SoloStar. SoloStar doit être utilisé tel que recommandé dans ce mode d'emploi (voir rubrique 6.6).

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.

Association de Lantus avec la pioglitazone : Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Lantus avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'oedème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

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

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 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 (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 oestrogènes et progestatifs, les 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.

FERTILITE, 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 (plus de 1000 grossesses) 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 Lantus 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 pour prévenir des effets indésirables associés à l'hyperglycémie. 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 soigneuse 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. **Fécondité** : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fécondité. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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, en particulier si les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Il convient de se demander s'il est recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine dans ces circonstances. **EFFETS INDESIRABLES** : Résumé du profil de tolérance : L'hypoglycémie (très fréquente) en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Tableau reprenant la liste des effets indésirables : 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 : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie				
Affections du système nerveux					Dysgueusie
Affections oculaires				Altération de la vision Rétinopathie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Lipohypertrophie	Lipoatrophie		Amyloïdose Cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection		Oedème	

Description des effets indésirables susmentionnés : 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

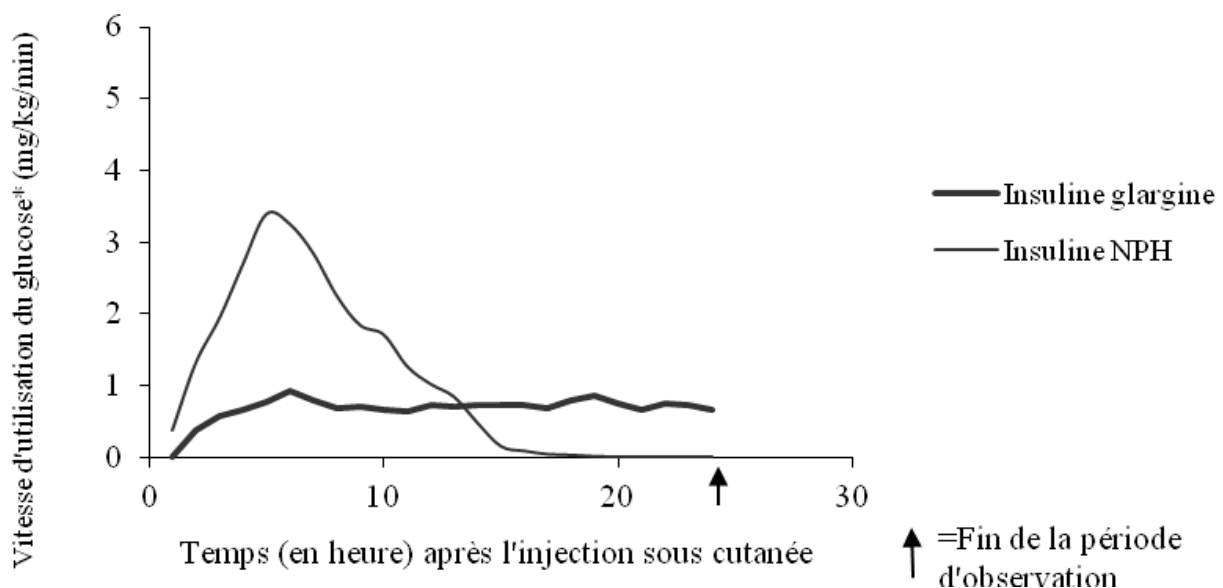
Affections du système immunitaire : Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à ses excipients peuvent s'accompagner, par exemple, de réactions cutanées généralisées, d'un oedème de Quincke, d'un bronchospasme, d'une hypotension et d'un choc, et peuvent menacer le pronostic vital.

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* : 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 (voir rubrique 4.4). *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 oedème, 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 (≤ 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 (≤ 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. **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 du médicament, le régime 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 ou sous-cutanée 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. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Groupe pharmaco-thérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues injectables, à longue durée d'action. Code ATC : A10AE04. **Mécanisme d'action** : L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine peu soluble à pH neutre. Elle est totalement soluble au pH acide de la solution injectable de Lantus (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 est prolongée. L'insuline glargine est métabolisée en 2 métabolites actifs M1 et M2 (Cf. Propriétés pharmacocinétiques). **Fixation 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 le récepteur de l'insuline humaine est similaire à celle de l'insuline humaine. **Fixation au récepteur de l'IGF-1** : l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'IGF-1 humain est environ 5 à 8 fois plus grande 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 fixent au récepteur de l'IGF-1 avec une affinité légèrement plus faible que celle de l'insuline humaine. La concentration totale en insuline thérapeutique (insuline glargine et ses métabolites) observée chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour atteindre la moitié de l'occupation maximale du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de la voie mitogénique (proliférative) par le récepteur de l'IGF-1. Les concentrations physiologiques de l'IGF-1 endogène peuvent activer la voie mitogénique (proliférative), mais les concentrations

thérapeutiques observées lors de traitement par insuline, notamment lors de traitement par Lantus, sont considérablement plus faibles que les concentrations pharmacologiques nécessaires pour activer la voie de l'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 des 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 sa durée d'action était prolongée. La figure ci-après représente les résultats d'une étude menée chez des patients :

Profil d'action en cas de diabète de type I



* déterminée par la quantité de glucose perfusée pour maintenir une glycémie constante (valeurs moyennes horaires). 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. Dans les études cliniques, la fréquence d'apparition des anticorps provoquant une réaction croisée avec l'insuline humaine et l'insuline glargine a été identique dans les groupes traités par l'insuline NPH et par l'insuline glargine. Les effets de l'insuline glargine (1 injection par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués sur 5 ans dans une étude en ouvert

contrôlée versus NPH (administré 2 fois par jour) chez 1024 patients diabétiques de type 2 et dont la progression de la rétinopathie de 3 points ou plus sur l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a été recherchée par photographie du fond d'œil. Aucune différence significative n'a été observée dans la progression de la rétinopathie diabétique quand l'insuline glargine a été comparée à l'insuline NPH. ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) a été une étude multicentrique, randomisée, en plan factoriel 2x2, conduite chez 12 537 patients à haut risque cardiovasculaire (CV) présentant soit une anomalie de la glycémie à jeun ou une intolérance au glucose (12% des patients), soit un diabète de type 2 traité par zéro ou un antidiabétique oral (88% des patients). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit de l'insuline glargine (n=6264), titrée de manière à atteindre une glycémie à jeun ≤ 95 mg/dL (5,3 mmol/L), soit un traitement standard (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 non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal. Le second co-critère principal a été le temps jusqu'à la survenue de l'un des événements du 12^e premier co-critère principal, ou d'une procédure de revascularisation (coronarienne, carotidienne ou périphérique), ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les critères secondaires d'efficacité ont inclus la mortalité toutes causes confondues et un critère composite d'atteintes microvasculaires. L'insuline glargine n'a pas altéré le risque relatif de morbidité et de mortalité CV 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 chacun des événements évalués isolément dans ces deux critères, ni pour toutes les causes de mortalité, ni pour les atteintes microvasculaires. La dose moyenne d'insuline glargine à la fin de l'étude a été de 0,42 U/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 insuline glargine et entre 6,2% et 6,6% dans le groupe traitement standard pendant toute la durée du suivi. Les taux d'hypoglycémie sévère (nombre de patients pour 100 patients par année d'exposition) ont été de 1,05 dans le groupe insuline glargine et de 0,30 dans le groupe traitement standard ; les taux d'hypoglycémie non sévère confirmée ont été de 7,71 dans le groupe insuline glargine et de 2,44 dans le groupe traitement standard. Au cours de cette étude de 6 ans, 42% des patients du groupe insuline glargine n'ont jamais présenté d'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 traitement standard.

Population pédiatrique: Dans une étude clinique randomisée contrôlée, des enfants et des adolescents (6-15 ans) diabétiques de type 1 (n = 349) ont été traités pendant 28 semaines par un schéma de type basal/bolus, avec une insuline rapide humaine avant chaque repas. L'insuline glargine était administrée une fois par jour au coucher et l'insuline NPH humaine était administrée une ou deux fois par jour. Les effets sur l'hémoglobine glyquée et l'incidence des hypoglycémies symptomatiques ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant la glycémie à jeun a plus diminué par rapport à sa valeur initiale avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Il y a eu aussi moins d'hypoglycémies sévères avec l'insuline glargine. Cent quarante-trois des patients traités par l'insuline glargine dans cette étude ont continué leur traitement par insuline glargine lors d'une extension non contrôlée de l'étude, avec une durée moyenne de suivi de 2 ans. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été repéré durant l'extension du traitement par insuline glargine. Une étude en cross-over chez 26 adolescents diabétiques de type 1 âgés de 12 à 18 ans comparant l'insuline glargine avec de l'insuline lispro à l'insuline NPH avec de l'insuline rapide humaine (chaque traitement étant administré pendant 16 semaines dans un ordre aléatoire) a également

été menée. Comme dans l'étude pédiatrique décrite ci-dessus, la réduction de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale a été plus importante avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Les variations d'HbA1c par rapport à la valeur initiale ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant les valeurs glycémiques enregistrées durant la nuit ont été significativement plus élevées dans le groupe insuline glargine/insuline lispro que dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine, avec un nadir moyen de 5,4 mmol/L contre 4,1 mmol/L. En conséquence, les incidences des hypoglycémies nocturnes ont été de 32 % dans le groupe insuline glargine/insuline lispro contre 52 % dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine. Une étude de 24 semaines en groupes parallèles a été menée chez 125 enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à 6 ans, comparant l'insuline glargine, une fois par jour le matin, à l'insuline NPH, une ou deux fois par jour, administrées en insuline basale. Les deux groupes ont reçu des bolus d'insuline avant les repas. L'objectif principal visant à démontrer la non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à la NPH sur les hypoglycémies totales n'a pas été atteint et le nombre d'événements hypoglycémiques a eu tendance à être plus élevé avec l'insuline glargine [rapport des taux d'hypoglycémies insuline glargine / NPH = 1,18 (IC 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. **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. La figure ci-dessus permet de comparer le profil de l'activité de l'insuline glargine et de l'insuline NPH en fonction du temps. 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 de Lantus chez des patients diabétiques, l'insuline glargine est rapidement dégradée au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne bêta; cette dégradation donne naissance à deux métabolites actifs, M1 (la 21A-Gly-insuline) et M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline). Dans le plasma, le principal métabolite en circulation est le métabolite M1. L'exposition au métabolite M1 augmente avec la dose de Lantus administrée. Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré que les effets de l'injection sous-cutanée de Lantus sont principalement dus à l'exposition au métabolite M1. L'insuline glargine et le métabolite M2 n'étaient pas détectables chez la grande majorité des sujets et, lorsqu'ils étaient détectables, leurs concentrations étaient indépendantes de la dose administrée de Lantus. Dans les études cliniques, les analyses de sous-groupes (selon l'âge et le sexe) ne montrent aucune différence, en termes de tolérance ou d'efficacité, entre l'ensemble de la population étudiée et les différents sous-groupes de patients traités par l'insuline glargine. *Population pédiatrique :* La pharmacocinétique chez des enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 ans à moins de 6 ans a été évaluée dans une étude clinique (Cf. propriétés pharmacodynamiques). Les concentrations plasmatiques de l'insuline glargine et de ses principaux métabolites M1 et M2 à l'état d'équilibre ont été mesurées chez des enfants traités par l'insuline glargine. Elles ont montré un profil similaire à celui des adultes, et n'ont fourni aucune preuve d'accumulation de l'insuline glargine ou de ses métabolites à long terme. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE :** 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.

INCOMPATIBILITE : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DUREE DE CONSERVATION : 36 mois. Durée de conservation des stylos après la première utilisation : Ce médicament peut être conservé jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe. Ne pas conserver les stylos en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION : Stylos Solostar avant utilisation : A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Ne pas placer Lantus près du congélateur ou d'une poche de congélation. Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Stylo Solostar en cours d'utilisation : Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, (Cf. Durée de conservation).

NATURE DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE : Lantus SoloStar 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli. Cartouche en verre incolore de type 1, avec un piston noir (caoutchouc bromobutyle), un sertissage (aluminium) et un bouchon (caoutchouc bromobutyle ou caoutchouc stratifié bromobutyle/polyisoprène) contenant 3 ml de solution. La cartouche est scellée dans un stylo injecteur jetable. Les aiguilles ne sont pas fournies. Boîtes de 1 et 5 stylos(s) prérempli(s) SoloStar.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION : Inspecter Lantus avant emploi. Il doit être utilisé seulement si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles et à la fluidité de l'eau. Comme Lantus est une solution, il n'est pas nécessaire de la remettre en suspension avant l'emploi. Lantus ne doit ni être mélangé avec une autre insuline ni dilué. Le mélange ou la dilution peuvent changer sa durée d'action et le mélange peut provoquer une précipitation. 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Lantus SoloStar 100 unités/ml en stylo prérempli doit être exclusivement administré en injection sous-cutanée. Si une administration à l'aide d'une seringue à insuline est nécessaire, un flacon doit être utilisé (Cf. posologie et mode d'administration et mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Avant la première utilisation, le stylo doit être conservé à température ambiante pendant 1 à 2 heures. Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et devront être jetés de manière appropriée. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo ne doit être utilisé que par un seul patient. Avant toute utilisation de SoloStar, lire attentivement le mode d'emploi inclus dans la notice. **Tableau C (Liste II).** Pour toute information complémentaire, s'adresser aux laboratoires sanofi-aventis Maroc, Route de Rabat R.P.1, Aïn Sebaâ, Casablanca. 20250 Casablanca. pharmacovigilance.maroc@sanofi.com / Tel standard : +212 (0)5 22 66 90 00.

Date de révision : 03/2021