

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Insuman Basal 100 UI/ml suspension injectable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline humaine.

Chaque flacon contient 10 ml de suspension injectable, correspondant à 1000 UI d'insuline.

Une UI (Unité Internationale) correspond à 0,035 mg d'insuline humaine anhydre. Insuman Basal est une suspension d'insuline isophane.

L'insuline humaine est produite par la technique de l'ADN recombinant sur *Escherichia coli*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE :

Suspension injectable en flacon.

Après remise en suspension, suspension d'aspect blanc laiteux.

4. DONNEES CLINIQUES :

4.1. Indications thérapeutiques :

Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline.

4.2. Posologie et mode d'administration :

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

Doses quotidiennes et horaire d'administration :

Il n'existe aucune règle fixe concernant la posologie de l'insuline. Cependant, les besoins moyens en insuline sont souvent de l'ordre de 0,5 à 1,0 UI par kilo de poids corporel par jour. Les besoins métaboliques de base représentent 40 à 60% du total des besoins quotidiens. Insuman Basal est injecté par voie sous-cutanée 45 à 60 minutes avant un repas.

Ajustement posologique ultérieur :

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

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

Utilisation chez certains types de patients :

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

Administration :

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

Insuman Basal est administré par voie sous-cutanée. Insuman Basal ne doit jamais être injecté par voie intraveineuse.

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

Pour plus de détails sur la manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Insuman Basal ne doit pas être administré par voie intraveineuse et ne doit pas être utilisé dans les pompes de perfusion ni dans les pompes à insuline externes ou implantées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Les patients présentant une hypersensibilité à Insuman Basal et pour qui il n'existe pas de préparation mieux tolérée ne doivent poursuivre le traitement que sous surveillance médicale stricte et – si nécessaire - en association à un traitement anti-allergique.

Chez les patients présentant une allergie à l'insuline d'origine animale, il est recommandé de procéder à des tests intradermiques avant de passer à Insuman Basal, en raison de la possibilité de réactions immunologiques croisées.

En cas d'insuffisance rénale, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline. Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de néoglycogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier le respect par le patient du traitement prescrit, les sites et les techniques d'injection et l'ensemble des autres facteurs susceptibles d'augmenter la tendance à l'hyper- ou l'hypoglycémie, avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.

Passage à Insuman Basal :

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 (régulière, NPH, lente, à action prolongée, ect.), d'origine (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation des doses.

La nécessité d'un ajustement (par exemple réduction) des doses peut se manifester immédiatement après le changement ou bien apparaître progressivement sur une période de plusieurs semaines.

Après passage d'une insuline animale à une insuline humaine, une réduction de la posologie peut être nécessaire, en particulier chez les patients :

- déjà équilibrés avec une glycémie relativement faible au moment du passage,
- ayant une tendance à l'hypoglycémie,
- ayant nécessité antérieurement des doses élevées d'insuline dû fait de la présence d'anticorps anti-insuline.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Chez les patients nécessitant des doses élevées d'insuline dû fait de la présence d'anticorps anti-insuline, il faut envisager d'effectuer le passage sous surveillance médicale en milieu hospitalier ou dans un cadre de soins similaire.

Hypoglycémie :

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline.

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 précurseurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués ou absents dans certains groupes à risque, à savoir par exemple:

- 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 un traitement associé par certains médicaments (voir rubrique 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.

Si le taux d'hémoglobine glycosylée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout la nuit) doit être évoquée.

Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il faut absolument 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, par exemple:

- 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,
- repas omis,
- 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.

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.

Erreurs médicamenteuses :

Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres formulations d'Insuman ou d'autres insulines ont été accidentellement administrées. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline humaine et d'autres insulines.

Association de Insuman 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 Insuman 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'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

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 humaine.

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 (par

exemple dans les contraceptifs oraux), les phénothiazines, la somatropine, les agents sympathomimétiques (par exemple épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline), les hormones thyroïdiennes, les inhibiteurs de protéase et les antipsychotiques atypiques (par exemple olanzapine et clozapine).

Les bêta-bloquants, la clonidine, les sels de lithium ou 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. Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Pour l'insuline humaine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. L'insuline ne traverse pas la barrière placentaire. Insuman Basal ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte ;

En cas de diabète préexistant ou de diabète gravidique, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant le deuxième et le troisième trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de l'équilibre glycémique est indispensable.

Allaitement :

Aucun effet est attendu chez l'enfant allaité. Insuman Basal peut être utilisé au cours de l'allaitement. Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués 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 précurseurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Il n'est pas recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables :

Une hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquent de toute insulinothérapie, peut survenir si les doses d'insuline sont supérieures aux besoins. Dans les essais cliniques et pendant l'utilisation depuis la mise sur le marché, la fréquence varie en fonction de la population de patients et de la posologie. Ainsi, il n'est pas possible de présenter de fréquence spécifique.

Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital.

Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de 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.

Les effets indésirables suivants, rapportés au cours des essais cliniques sont listés ci-dessous par classe de système-organe et par ordre d'incidence décroissante: très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :

Peu fréquent : choc

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité immédiate (hypotension, oedème de Quincke, bronchospasme, réactions cutanées généralisées), anticorps anti-insuline.

Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline ou aux excipients peuvent menacer le pronostic vital.

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'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : oedème

Fréquence indéterminée : rétention sodée

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.

Affections oculaires :

Fréquence indéterminée : rétinopathie proliférante, rétinopathie diabétique, altération de la vision.

Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une atteinte temporaire de la turgescence et de l'index de réfraction du cristallin.

Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquence indéterminée : lipodystrophie

Comme avec toute insulinothérapie, une lipodystrophie peut survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : réactions au site d'injection

Peu fréquent : urticaire au site d'injection

Fréquence indéterminée : inflammation au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, douleur au site d'injection, prurit au site d'injection, érythème au site d'injection.

La plupart des réactions mineures aux insulines au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.

4.9. Surdosage

Symptômes :

Un surdosage en insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère, pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital.

Conduite à tenir

On peut généralement traiter les épisodes d'hypoglycémie légère par un apport oral de glucides. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

5.1. Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique: Insuline et ses analogues injectables, d'action intermédiaire, code ATC: A10AC01.

Mode d'action

L'insuline :

- abaisse la glycémie et favorise les processus anaboliques, de même qu'elle diminue les processus cataboliques,
- intensifie le transport du glucose à l'intérieur des cellules ainsi que la formation du glycogène au niveau des muscles et du foie, et améliore l'utilisation du pyruvate. Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglycogénèse,
- augmente la lipogenèse au niveau du foie et du tissu adipeux et inhibe la lipolyse,
- favorise le transport des acides aminés à l'intérieur des cellules et favorise la synthèse des protéines,
- favorise la pénétration intracellulaire du potassium.

Caractéristiques pharmacodynamiques :

Insuman Basal est une suspension d'insuline isophane dont l'action est d'installation progressive et de longue durée. Son action débute 60 minutes après une injection sous-cutanée, atteint un effet maximal en 3 à 4 heures, et dure 11 à 20 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques :

Chez le sujet sain, la demi-vie sérique de l'insuline est d'environ 4 à 6 minutes. Elle est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Il faut cependant rappeler que la pharmacocinétique de l'insuline ne reflète pas son action métabolique.

5.3. Données de sécurité préclinique :

La toxicité aiguë après administration sous-cutanée a été étudiée chez le rat. Il n'a pas été décelé d'effets toxiques. Les études des effets pharmacodynamiques après administration sous-cutanée chez le lapin et le chien ont révélé les réactions hypoglycémiques attendues.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES :

6.1. Liste des excipients :

Sulfate de protamine,
métacrésol,
phénol,
chlorure de zinc,
phosphate monosodique dihydrogéné dihydraté,
glycérol,
hydroxyde de sodium,
acide chlorhydrique (pour ajustement du pH),
eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités :

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

En ce qui concerne le mélange ou la compatibilité avec les autres insulines, voir rubrique 6.6. Il faut veiller à ne pas introduire d'alcool ni d'autre produit désinfectant dans la suspension d'insuline.

6.3. Durée de conservation :

2 ans.

Durée de conservation après première utilisation du flacon:

Le produit peut être conservé jusqu'à 4 semaines maximum, à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Il est recommandé d'inscrire la date de première utilisation du flacon sur l'étiquette.

6.4. Précautions particulières de conservation :

Flacons non ouverts : A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Ne pas congeler.

Ne pas mettre Insuman Basal à côté du compartiment congélateur ou d'une poche de congélation.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Flacons ouverts :

Pour les précautions de conservation, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :

10 ml de suspension en flacon (verre classe 1 incolore), avec une collerette (aluminium), un bouchon (chlorobutyle (type 1)) et un opercule (polypropylène détachable).

Disponible en boîte de 1 flacon de 10mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation :

Avant de prélever l'insuline du flacon pour la première fois, retirer la capsule de protection en plastique.

Immédiatement avant d'aspirer le produit du flacon dans la seringue d'injection, l'insuline doit être remise en suspension. Le meilleur moyen pour cela est de rouler le flacon entre les paumes des mains selon un angle oblique. Ne pas secouer vigoureusement le flacon, car cela pourrait entraîner des modifications de la suspension (cela pourrait donner un aspect dépoli au flacon; voir plus bas) et la faire mousser. La mousse pourrait gêner la mesure correcte de la dose.

Après remise en suspension, le liquide doit avoir un aspect laiteux uniforme. Insuman Basal ne doit pas être utilisé si tel n'est pas le cas, par exemple si la suspension reste claire ou si des agrégats, des particules ou des flocons apparaissent dans l'insuline ou restent collés à la paroi ou au fond du flacon.

Ces modifications donnent parfois un aspect dépoli au flacon. Dans ce cas, un nouveau flacon contenant une suspension uniforme doit être utilisé. Il est également nécessaire d'utiliser un nouveau flacon si les besoins en insuline venaient à changer de façon importante.

Comme toutes les insulines, Insuman Basal ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant des agents réducteurs tels que les thiols et les sulfites. Il convient de rappeler que les cristaux d'insuline protamine se dissolvent à pH acide.

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline humaine et d'autres insulines (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Mélange des insulines :

Insuman Basal peut être mélangé à toutes les insulines Sanofi-Aventis, mais PAS à celles spécifiquement conçues pour être utilisées dans les pompes à insuline. De même Insuman Basal ne doit PAS être mélangé aux insulines d'origine animale ou à des analogues de l'insuline.

Si deux insulines différentes doivent être aspirées dans la même seringue d'injection, il est recommandé d'aspirer d'abord l'insuline à durée d'action plus courte afin d'éviter la contamination du flacon par la préparation à durée d'action plus longue. Il est conseillé d'effectuer l'injection immédiatement après le mélange. Des insulines de concentration différente (par exemple de 100 UI/ml et de 40 UI/ml) ne doivent pas être mélangées.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Aventis Pharma Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

1823015 Insuman Basal 100 UI/ml Suspension Injectable B/1 flacon/10 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

5 juin 2013: Insuman Basal Fl 10ml

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

5 juin 2013

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau C.