

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Semglee 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 100 unités d'insuline glargine* (équivalent à 3,64 mg).

Chaque stylo contient 3 ml de solution injectable, correspondant à 300 unités.

*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.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable dans un stylo prérempli.

Solution claire, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Semglee contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline, et a une durée d'action prolongée. Il doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour.

Le stylo prérempli délivre de l'insuline par incréments de 1 unité jusqu'à une dose unique maximale de 80 unités.

Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Semglee 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 Semglee et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (voir rubrique 5.1).

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 néoglucogénèse 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 Semglee ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans (voir rubrique 5.1). 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 Semglee n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Remplacement d'autres insulines par Semglee

Quand on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Semglee, 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 Semglee

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 Semglee 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 Semglee

Semglee et l'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 Semglee 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 (voir rubrique 4.4).

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 Semglee.

Mode d'administration

Semglee est administré par voie sous-cutanée.

Semglee ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Semglee 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 Semglee 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 les risques de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Il ne faut ni mélanger Semglee 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.

Semglee 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 du stylo prérempli (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Avertissements

Semglee 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.

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 Semglee, 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 photo coagulation (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'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 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. 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,
- 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 (voir 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. 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 (voir rubrique 5.1).

Manipulation du stylo prérempli

Semglee 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 du stylo Semglee.

Le stylo Semglee 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 Semglee 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 Semglee 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.

Excipients

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

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 (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 Semglee 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.

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, 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.

4.8 Effets indésirables

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 (voir rubrique 4.4).

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 : de $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent : de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rare : de $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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	Fréquence indéterminée
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 musculosquelettiques et systémiques					Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection		Œdème		

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 (voir rubrique 4.4).

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 œdème 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 et une amyloïdose cutanée peuvent 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 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 (≤ 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

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 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action.

Code ATC : A10AE04.

Semglee est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

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 Semglee (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 (voir section 5.2).

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.

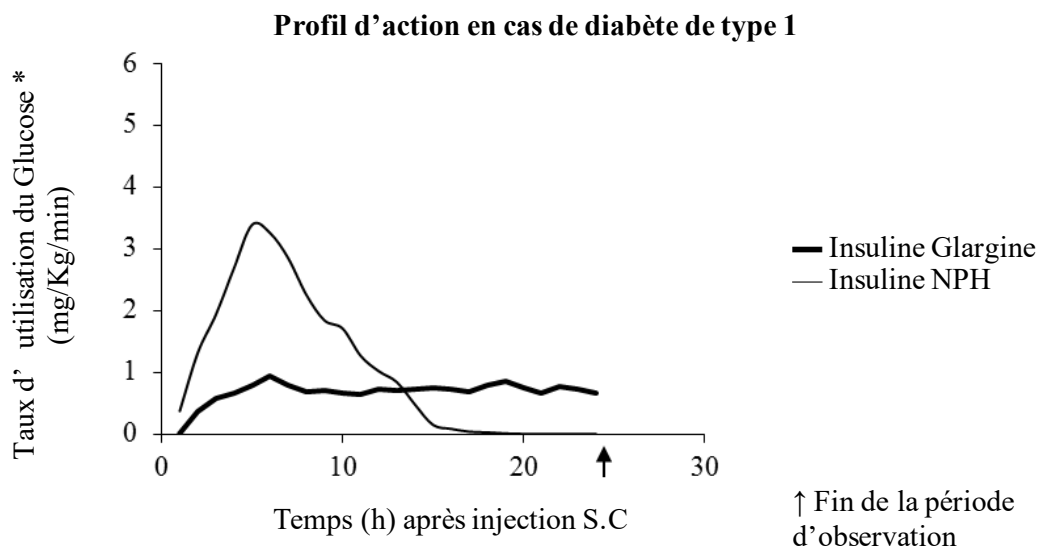
La concentration totale en insuline thérapeutique (insuline glargine et ses métabolites) observée chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour atteindre la moitié de l'occupation maximale du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de la voie mitogénique (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 Semglee, 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 :



* 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'oeil. 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 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 évalué 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.

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. 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 Semglee 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 (1a 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 Semglee administrée.

Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré que les effets de l'injection sous-cutanée de Semglee 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 Semglee.

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 (voir rubrique 5.1). 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de zinc
Métacrésol
Glycérol
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation après la première utilisation du stylo

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 au réfrigérateur le stylo en cours d'utilisation.

Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Stylos avant utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler ou placer près du congélateur ou d'une poche de congélation.

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

Stylo en cours d'utilisation

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Cartouche en verre incolore de type 1, avec un piston (caoutchouc bromobutyle), scellé en utilisant des joints doublés (stratifié de polyisoprène et de caoutchouc bromobutyle). La cartouche est assemblée dans un stylo injecteur jetable.

Chaque stylo prérempli contient 3 ml de solution.

Boîtes de 1, 3, 5 et 10 stylo(s) et emballage multiple contenant 10 stylos préremplis (2 boîtes de 5).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les aiguilles ne sont pas fournies.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Avant la première utilisation, le stylo doit être conservé à température ambiante pendant 1 à 2 heures. Inspecter la cartouche avant emploi. Elle doit être utilisée seulement si la solution est claire, incolore, sans particule solide visible et si elle a la fluidité de l’eau. Comme Semglee est une solution, il n’est pas nécessaire de la remettre en suspension avant l’emploi.

Semglee ne doit ni être mélangé avec une autre insuline, ni dilué. Le mélange ou la dilution peuvent changer sa durée/profile d’action et le mélange peut provoquer une précipitation.

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.

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 (voir rubrique 4.4).

Semglee 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 rubriques 4.2 et 4.4).

Avant toute utilisation du stylo prérempli Semglee, lire attentivement le mode d’emploi inclus dans la notice.

Les tailles d’aiguilles compatibles avec ce stylo sont :

- 31G, 5 mm,
- 32G, 4-6 mm,
- 34G, 4 mm.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1270/001
EU/1/18/1270/002

EU/1/18/1270/003
EU/1/18/1270/004
EU/1/18/1270/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 mars 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Biocon Sdn. Bhd.
No.1, Jalan Bioteknologi 1,
Kawasan Perindustrian SiLC,
79200 Iskandar Puteri,
Johor,
MALAISIE

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

McDermott Laboratories t/a Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin
17
IRELANDE

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
ALLEMAGNE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI – Boîtes de 1, 3, 5 et 10 stylos****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Semglee 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli
insuline glargine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 100 unités (3,64 mg) d'insuline glargine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de zinc, métacrésol, glycérol, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo de 3 ml

3 stylos de 3 ml

5 stylos de 3 ml

10 stylos de 3 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

N'utiliser que des solutions claires et incolores.

N'utiliser que des aiguilles compatibles avec ce stylo prérempli.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Stylos avant utilisation

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler. Conserver le stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conditions en cours d'utilisation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas conserver le stylo prérempli au réfrigérateur.

Garder le capuchon sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1270/001
EU/1/18/1270/002
EU/1/18/1270/003
EU/1/18/1270/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Semglee

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI (sans blue box) de l'emballage multiple – 5 stylos****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Semglee 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli
insuline glargine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 100 unités (3,64 mg) d'insuline glargine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de zinc, métacrésol, glycérol, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

5 stylos de 3 ml. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

N'utiliser que des solutions claires et incolores.
N'utiliser que des aiguilles compatibles avec ce stylo prérempli.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATIONStylos avant utilisation :

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler. Conserver le stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conditions en cours d'utilisation :

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas conserver le stylo prérempli au réfrigérateur.

Garder le capuchon sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1270/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Semglee

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI (avec blue box) de l'emballage multiple – 10 (2x5) stylos****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Semglee 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli
insuline glargine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 100 unités (3,64 mg) d'insuline glargine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de zinc, métacrésol, glycérol, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Emballage multiple 10 stylos de 3 ml (2 boîtes de 5)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

N'utiliser que des solutions claires et incolores.
N'utiliser que des aiguilles compatibles avec ce stylo prérempli.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Stylos avant utilisation :

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler. Conserver le stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conditions en cours d'utilisation :

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas conserver le stylo prérempli au réfrigérateur.

Garder le capuchon sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1270/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Semglee

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}

SN : {numéro}

NN : {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Semglee 100 unités/ml solution injectable
insuline glargine
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Semglee 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli insuline glargine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Semglee et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Semglee
3. Comment utiliser Semglee
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Semglee
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Semglee et dans quels cas est-il utilisé

Semglee contient de l'insuline glargine. C'est une insuline modifiée, tout à fait comparable à l'insuline humaine.

Semglee est utilisé pour traiter le diabète sucré chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans. Dans cette maladie, l'organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler le taux de sucre dans le sang (glycémie). L'insuline glargine diminue la glycémie de façon prolongée et régulière.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Semglee

N'utilisez jamais Semglee

Si vous êtes allergique à l'insuline glargine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Semglee en stylo prérempli doit être exclusivement administré en injection sous-cutanée (voir rubrique 3). Si vous avez besoin d'injecter votre insuline par un autre moyen, veuillez prendre contact avec votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Semglee. Respectez attentivement les instructions de votre médecin concernant la posologie, la surveillance (analyses de sang et d'urine), le régime alimentaire et l'activité physique (travail et exercice physique),

la technique d'injection.

Modifications cutanées au site d'injection :

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Semglee). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Si votre glycémie est trop faible (hypoglycémie), suivez les conseils en cas d'hypoglycémie (voir l'encadré à la fin de cette notice).

Voyages

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin pour vous informer sur les points suivants :

- disponibilité de votre insuline dans le pays où vous allez,
- fourniture d'insuline, d'aiguilles etc...,
- conservation adéquate de votre insuline pendant le voyage,
- horaire des repas et des injections d'insuline pendant le voyage,
- effets possibles du changement de fuseau horaire,
- nouveaux risques éventuels pour votre santé dans les pays visités,
- ce que vous devez faire dans les situations d'urgence lorsque vous vous sentez souffrant ou malade.

Maladies et blessures

Dans les situations suivantes, la prise en charge de votre diabète peut nécessiter beaucoup de précautions (par exemple d'adapter la dose d'insuline, les analyses de sang et d'urine) :

- Si vous êtes malade ou souffrez d'une blessure importante, votre glycémie risque d'augmenter (hyperglycémie).
- Si vous ne vous nourrissez pas suffisamment, votre glycémie risque de diminuer (hypoglycémie).

Dans la plupart des cas vous aurez besoin d'un médecin. **Veillez à contacter rapidement un médecin.**

Si vous souffrez de diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant), n'arrêtez pas votre insuline et continuez de prendre suffisamment de glucides. Prévenez toujours les personnes qui s'occupent de vous ou vous traitent, que vous avez besoin d'insuline.

Le traitement par insuline peut entraîner la production d'anticorps anti-insuline (substances agissant contre l'insuline). Cependant, un changement de dose d'insuline ne sera nécessaire que dans de très rares cas.

Certains patients souffrant de diabète de type 2 de longue date et d'une maladie cardiaque ou ayant eu précédemment un accident vasculaire cérébral, et traités par pioglitazone (antidiabétique oral utilisé dans le traitement du diabète de type 2) et insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une prise de poids rapide ou un gonflement localisé (œdème), informez votre médecin dès que possible.

Enfants

Semglee n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans

Autres médicaments et Semglee

Certains médicaments provoquent une modification de la glycémie (diminution, augmentation du taux de sucre dans le sang ou les deux suivant la situation). Dans chaque cas, il peut être nécessaire d'ajuster votre dose d'insuline, afin d'éviter des glycémies trop faibles ou trop élevées. Soyez prudent quand vous commencez ou arrêtez un autre traitement.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Interrogez votre médecin avant de prendre un médicament, afin de savoir quel effet il peut avoir sur votre glycémie et, le cas échéant, quelle mesure il convient de prendre.

Les médicaments pouvant provoquer une baisse de votre glycémie (hypoglycémie) comprennent :

- tous les autres médicaments utilisés pour traiter le diabète,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle),
- le disopyramide (utilisé pour traiter certaines maladies cardiaques),
- la fluoxétine (utilisée pour traiter la dépression),
- les fibrates (utilisés pour diminuer des taux élevés de lipides dans le sang),
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression),
- la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylates (tels que l'acide acétylsalicylique, utilisé pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre),
- les antibiotiques de la famille des sulfamides.

Les médicaments pouvant provoquer une augmentation de votre glycémie (hyperglycémie) comprennent :

- les corticoïdes (tels que la "cortisone", utilisée pour traiter l'inflammation),
- le danazol (médicament agissant sur l'ovulation),
- le diazoxide (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle),
- les diurétiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide),
- le glucagon (hormone pancréatique utilisée pour traiter des hypoglycémies sévères),
- l'isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose),
- les oestrogènes et les progestatifs (tels que la pilule contraceptive),
- les dérivés phénothiazines (utilisés pour traiter des maladies psychiatriques),
- la somatropine (hormone de croissance),
- les médicaments sympathomimétiques (tels que épinéphrine [adrénaline], salbutamol, terbutaline, utilisés pour traiter l'asthme),
- les hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïde),
- les médicaments antipsychotiques (tels que olanzapine ou clozapine),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter le VIH).

Votre glycémie peut augmenter ou diminuer si vous prenez :

- des bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle),
- de la clonidine (utilisée pour traiter l'hypertension artérielle),
- des sels de lithium (utilisés pour traiter des maladies psychiatriques).

La pentamidine (utilisée pour traiter certaines infections causées par des parasites) peut provoquer une hypoglycémie parfois suivie d'une hyperglycémie.

Les bêta-bloquants, comme d'autres médicaments sympatholytiques (tels que clonidine, guanéthidine et réserpine), peuvent atténuer ou supprimer complètement les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

En cas de doute sur l'identité des médicaments que vous utilisez, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Semglee avec de l'alcool

Votre glycémie peut augmenter ou diminuer si vous buvez de l'alcool.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

Informez votre médecin en cas de désir de grossesse ou si vous êtes déjà enceinte. Il peut être nécessaire de modifier vos doses d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle particulièrement soigneux de votre diabète et la prévention de l'hypoglycémie sont essentiels pour la bonne santé de votre bébé.

Si vous allaitez, consultez votre médecin car des adaptations de vos doses d'insuline et de votre régime alimentaire peuvent être nécessaires.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration ou de réaction peuvent être diminuées si :

- vous avez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang),
- vous avez une hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang),
- vous avez des problèmes de vue.

Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie ou celle d'autres personnes en danger (telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines). Vous devez demander conseil à votre médecin sur vos capacités à conduire si :

- vous avez des épisodes d'hypoglycémie fréquents,
- les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie sont diminués ou absents.

Semglee contient du sodium

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

3. Comment utiliser Semglee

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Même si Semglee contient la même substance active que l'insuline glargine 300 unités/ml, ces médicaments ne sont pas interchangeables. Le remplacement d'une insuline par une autre nécessite une prescription médicale, une surveillance médicale et une surveillance glycémique. Veuillez consulter votre médecin pour plus d'informations.

Posologie

En fonction de votre mode de vie, de vos résultats d'analyse glycémique (glucose) et de votre précédente utilisation d'insuline, votre médecin

- déterminera la dose quotidienne de Semglee nécessaire et le moment de l'injection,
- vous dira à quel moment vous devez contrôler votre glycémie et si vous avez besoin d'analyses d'urine,
- vous dira dans quelles circonstances vous devrez augmenter ou diminuer la dose de Semglee.

Semglee est une insuline d'action prolongée. Au besoin, votre médecin vous prescrira de l'associer à une insuline rapide ou à des comprimés hypoglycémifiants.

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier votre glycémie. Vous devez les connaître. Ainsi, vous serez capable de réagir correctement aux variations de votre glycémie et d'éviter qu'elle devienne trop élevée ou trop faible. Voir l'encadré à la fin de cette notice.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Semglee peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 2 ans. Utilisez toujours ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

Fréquence d'administration

Une injection quotidienne de Semglee, au même moment de la journée, est nécessaire. Le stylo Semglee délivre l'insuline par incréments de 1 unité jusqu'à une dose unique maximale de 80 unités.

Mode d'administration

Il faut injecter Semglee sous la peau. NE JAMAIS injecter Semglee dans une veine, car cela modifierait son effet et risquerait de provoquer une hypoglycémie.

Votre médecin vous montrera dans quelle zone cutanée vous devez injecter Semglee. A chaque injection d'insuline, vous devez changer de point de piqûre au sein d'une zone cutanée donnée.

Comment manipuler le stylo Semglee

Semglee en stylo prérempli doit être exclusivement administré en injection sous-cutanée. Si vous avez besoin d'injecter votre insuline par un autre moyen, veuillez prendre contact avec votre médecin.

Lire attentivement le mode d'emploi inclus dans cette notice. Vous devez utiliser le stylo tel que décrit dans ce mode d'emploi.

Une nouvelle aiguille doit être fixée avant chaque utilisation. N'utiliser que des aiguilles compatibles avec le stylo Semglee (voir « Mode d'emploi »).
Un test de sécurité doit être réalisé avant chaque injection.

Avant d'utiliser le stylo, inspectez la cartouche. Ne pas utiliser Semglee si vous remarquez la présence de particules dans la solution. N'utilisez Semglee que si la solution est claire et incolore. Ne pas l'agiter ou mélanger avant utilisation.

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, ne prêtez votre stylo à personne d'autre. Ce stylo vous est personnellement destiné.

Utilisez toujours un nouveau stylo si vous remarquez que le contrôle de votre glycémie s'aggrave subitement. Si vous pensez avoir un problème avec le stylo Semglee, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Les stylos vides ne doivent pas être rechargés et doivent être jetés de manière appropriée.

N'utilisez pas le stylo Semglee s'il est défectueux ou ne fonctionne pas correctement (en raison de défauts mécaniques), il doit être jeté et un nouveau stylo Semglee doit être utilisé.

Erreurs d'insuline

Vous devez toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter les erreurs entre Semglee et d'autres insulines.

Si vous avez utilisé plus de Semglee que vous n'auriez dû

Si vous avez injecté une dose trop importante de Semglee, votre glycémie peut devenir trop faible (hypoglycémie). Contrôlez-la fréquemment. Généralement, pour prévenir l'hypoglycémie, vous devez vous alimenter davantage et surveiller votre glycémie. Pour plus d'informations sur le traitement de l'hypoglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.

Si vous oubliez d'utiliser Semglee

Si vous avez oublié une dose de Semglee ou si vous n'avez pas injecté assez d'insuline, votre glycémie peut devenir trop élevée (hyperglycémie). Contrôlez-la fréquemment. Pour plus d'informations sur le traitement de l'hyperglycémie, voir l'encadré à la fin de cette notice.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Semglee

Ceci peut entraîner une hyperglycémie sévère (taux très élevé de sucre dans le sang) et une acidocétose (formation d'acide dans le sang lorsque l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). N'arrêtez pas Semglee sans en parler à votre médecin, qui vous dira ce qu'il y a besoin de faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez des signes vous indiquant que votre taux de sucre dans le sang est trop bas (hypoglycémie), prenez les mesures nécessaires pour augmenter immédiatement votre glycémie (voir l'encadré à la fin de cette notice). Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut être très grave et est très fréquente lors d'un traitement par insuline (elle peut affecter plus d'1 personne sur 10). Une glycémie basse signifie qu'il n'y a pas assez de sucre dans votre sang. Si votre glycémie est trop basse, vous risquez de vous évanouir (perdre connaissance). Une hypoglycémie sévère peut provoquer des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Pour plus d'informations, consultez l'encadré à la fin de cette notice.

Réactions allergiques sévères (rares, peuvent affecter 1 personne sur 1 000 au maximum)

Les symptômes peuvent inclure des réactions cutanées étendues (éruption et démangeaison sur l'ensemble du corps), un gonflement sévère de la peau ou des muqueuses (œdème de Quincke), un essoufflement, une diminution de la pression artérielle avec des battements cardiaques rapides et une transpiration abondante. Les réactions allergiques sévères aux insulines peuvent engager le pronostic vital. Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez des symptômes de réactions allergiques sévères.

Modification cutanée au site d'injection :

Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie ; pouvant affecter 1 personne sur 100) soit plus épaisse (lipohypertrophie ; pouvant affecter 1 personne sur 10). Des grosseurs sous la peau, peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée, la fréquence de survenue est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 10 au maximum)

- **Réactions cutanées et allergiques au site d'injection**

Les symptômes peuvent inclure rougeur, douleur d'intensité inhabituelle lors de l'injection, démangeaisons, urticaire, tuméfaction ou inflammation. Ces réactions peuvent s'étendre autour du point d'injection. La plupart des réactions mineures aux insulines disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.

Effets indésirables rares (peuvent affecter 1 personne sur 1 000 au maximum)

- **Réactions oculaires**

Une modification importante (amélioration ou aggravation) de l'équilibre glycémique peut temporairement perturber votre vision. Si vous avez une rétinopathie proliférante (une maladie des yeux associée au diabète), les épisodes d'hypoglycémie sévère peuvent provoquer une perte temporaire de la vision.

- **Troubles généraux**

Dans de rares cas, un traitement par l'insuline peut provoquer une rétention temporaire d'eau dans l'organisme, avec gonflement des mollets et des chevilles.

Effets indésirables très rares (peuvent affecter 1 personne sur 10 000 au maximum)

Dans de très rares cas, des dysgueusies (troubles du goût) et des myalgies (douleurs musculaires) peuvent survenir.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

En général, les effets indésirables rapportés chez les enfants et les adolescents de 18 ans ou moins sont identiques à ceux observés chez l'adulte.

Des plaintes concernant des réactions au site d'injection (douleur au site d'injection, réaction au site d'injection) et des réactions cutanées (éruption, démangeaison) sont rapportées relativement plus fréquemment chez les enfants et les adolescents de 18 ans ou moins que chez les adultes.

Chez les enfants de moins de 2 ans, l'utilisation de ce médicament n'a pas été évaluée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Semglee

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette du stylo, après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Stylos avant utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler ou placer près du congélateur ou d'une poche de congélation.

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

Stylos en cours d'utilisation

Les stylos préremplis en cours d'utilisation ou transportés en réserve peuvent se conserver jusqu'à 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri d'une source directe de chaleur ou de lumière. Ne pas l'utiliser après cette période. Le stylo en cours d'utilisation ne doit pas être conservé au réfrigérateur.

Le capuchon doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière. Retirez l'aiguille après l'injection et rangez le stylo sans l'aiguille. Assurez-vous également de retirer l'aiguille avant de jeter le stylo. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Semglee

- La substance active est insuline glargine. Chaque ml de solution contient 100 unités d'insuline glargine (équivalent à 3,64 mg).
- Les autres composants sont : chlorure de zinc, métacrésol, glycérol, hydroxyde de sodium (voir rubrique 2 «Semglee contient du sodium») et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Semglee et contenu de l'emballage extérieur

Semglee 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli est une solution claire et incolore. Chaque stylo contient 3 ml de solution injectable (équivalent à 300 unités).

Semglee est disponible en boîtes de 1, 3, 5 et 10 stylos préremplis et en emballage multiple de 2 cartons contenant chacun 5 stylos.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

Fabricant

McDermott Laboratories T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
17 Dublin
Irlande

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatris ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49-(0) 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP Προϊόντα Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: +34 900 102 712

France

Mylan Medical S.A.S.
Tel: +33 1 46 25 85 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

HYPERGLYCEMIE ET HYPOGLYCEMIE

**Ayez toujours du sucre (au moins 20 grammes) sur vous.
Portez toujours sur vous un document signalant que vous êtes diabétique.**

HYPERGLYCEMIE (taux élevé de sucre dans le sang)

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé (hyperglycémie), il se peut que vous n'avez pas injecté assez d'insuline.

Pourquoi une hyperglycémie survient-elle ?

Par exemple,

- vous n'avez pas ou pas assez injecté d'insuline, ou si celle-ci est devenue moins efficace, du fait par exemple d'une mauvaise conservation,
- votre stylo à insuline ne fonctionne pas correctement,
- votre activité physique a diminué, vous souffrez de stress (bouleversement émotionnel, énervement), ou vous avez une blessure, vous subissez une opération, vous avez une infection ou de la fièvre,
- vous utilisez ou avez utilisé certains autres médicaments (voir rubrique 2, «Autres médicaments et Semglee»).

Les symptômes avant-coureurs d'une hyperglycémie

Soif, augmentation du besoin d'uriner, fatigue, sécheresse de la peau, rougeur du visage, perte d'appétit, baisse de la tension artérielle, accélération du pouls et présence de glucose et de corps cétoniques dans les urines. Douleurs d'estomac, respiration rapide et profonde, somnolence voire perte de connaissance, peuvent traduire un état grave (acidocétose) résultant du manque d'insuline.

Que devez-vous faire en cas d'hyperglycémie ?

Vérifiez votre glycémie et votre cétonurie le plus rapidement possible dès que l'un des symptômes ci-dessus apparaît. L'hyperglycémie sévère et l'acidocétose doivent toujours être traitées par un médecin, généralement à l'hôpital.

HYPOGLYCEMIE (faible taux de sucre dans le sang)

Si votre taux de sucre dans le sang diminue trop, vous risquez de perdre connaissance. Une hypoglycémie sévère peut provoquer une crise cardiaque ou des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Vous devez normalement être capable de percevoir le moment où votre glycémie diminue trop fortement, afin de pouvoir prendre les mesures appropriées.

Pourquoi une hypoglycémie survient-elle ?

Par exemple:

- vous injectez plus d'insuline qu'il n'est nécessaire,
- vous omettez ou retardez des repas,
- vous ne mangez pas assez ou prenez des aliments peu riches en glucides (le sucre et les substances similaires au sucre sont appelés « glucides » ; toutefois, les édulcorants artificiels ne sont PAS des glucides),
- vous perdez des glucides en raison de vomissements ou d'une diarrhée,
- vous buvez de l'alcool, en particulier en mangeant peu,
- vous avez une activité physique plus intense que d'habitude ou de type différent,
- vous vous rétablissez d'une blessure, d'une opération ou d'autres formes de stress,
- vous vous rétablissez d'une maladie ou de la fièvre,
- vous utilisez ou avez arrêté d'utiliser certains autres médicaments (voir rubrique 2, « Autres médicaments et Semglee »).

Une hypoglycémie peut aussi survenir si :

- vous commencez un traitement par l'insuline ou passez à une autre préparation d'insuline (lors du changement de votre insuline basale pour Semglee, une hypoglycémie, quand elle apparaît, a plus de chance de survenir le matin plutôt que la nuit),
- votre glycémie est presque normale ou instable,
- vous changez la zone cutanée où vous injectez de l'insuline (par exemple de la cuisse à la partie supérieure du bras),
- vous souffrez d'une grave maladie des reins ou du foie ou d'un autre type de maladie telle qu'une hypothyroïdie.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie

-Dans votre corps :

Exemples de symptômes qui vous indiquent que votre glycémie diminue trop ou trop vite : sueurs, peau moite, anxiété, rythme cardiaque accéléré, hypertension artérielle, palpitations et pouls irrégulier. Ces symptômes apparaissent souvent avant les symptômes d'un faible taux de sucre dans le cerveau.

-Dans votre cerveau :

Exemples de symptômes indiquant une baisse du taux de sucre dans le cerveau : maux de tête, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, somnolence, troubles du sommeil, agitation, comportement agressif, difficultés de concentration, réflexes altérés, dépression, confusion, troubles de la parole (pouvant aller jusqu'à une perte totale de la parole), troubles visuels, tremblements, paralysie, picotements (paresthésies), engourdissement et des sensations de fourmillements au niveau de la bouche, vertiges, perte du contrôle de soi, incapacité à s'occuper de soi, convulsions, perte de connaissance.

Les premiers symptômes qui vous alertent en cas d'hypoglycémie («symptômes avant-coureurs») peuvent être modifiés, moins intenses ou complètement absents si

- vous êtes âgé, vous souffrez d'un diabète de longue date ou vous souffrez d'une certaine maladie neurologique (neuropathie diabétique autonome),
- vous avez eu une hypoglycémie récente (par exemple, le jour précédent) ou l'hypoglycémie survient lentement,
- vous avez une glycémie normale ou, au moins, très améliorée,
- vous êtes récemment passé d'une insuline animale à une insuline humaine telle que Semglee,
- vous utilisez ou avez utilisé certains autres médicaments (voir rubrique 2, «Autres médicaments et Semglee»).

Dans ces situations, vous courez un risque d'hypoglycémie sévère (et même de perte de connaissance) sans vous en apercevoir. Familiarisez-vous avec les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie. Si nécessaire, des contrôles plus fréquents de votre glycémie peuvent vous permettre de déceler des épisodes hypoglycémiques discrets qui pourraient sinon être ignorés. Si vous n'êtes pas sûr de reconnaître vos symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie, évitez les situations (telles que la conduite d'un véhicule) qui pourraient constituer un risque pour vous-même ou pour autrui du fait d'une hypoglycémie.

Que devez-vous faire en cas d'hypoglycémie ?

1. Ne vous injectez pas d'insuline. Prenez immédiatement environ 10 à 20 grammes de sucre, tel que du glucose, des morceaux de sucre ou une boisson sucrée. Attention : les édulcorants artificiels et les aliments en contenant (tels que les boissons de régime) n'ont aucune utilité dans le traitement de l'hypoglycémie.
2. Puis, mangez un aliment qui augmente durablement votre glycémie (tel que du pain ou des pâtes). Vous avez dû certainement en discuter auparavant avec votre médecin ou votre infirmière.

La récupération d'une hypoglycémie pourrait être retardée car Semglee a une action prolongée.

3. Si l'hypoglycémie récidive, prenez à nouveau 10 à 20 grammes de sucre.
4. Contactez immédiatement un médecin si vous ne réussissez pas à contrôler l'hypoglycémie ou si celle-ci récidive.

Informez les personnes de votre entourage, amis et collègues proches des situations suivantes :
Si vous n'êtes pas en mesure d'avaler quoi que ce soit ou si vous êtes inconscient, il vous faudra une injection de glucose ou de glucagon (un médicament qui augmente la glycémie). Ces injections sont justifiées même s'il n'est pas sûr que vous ayez une hypoglycémie.

Il est recommandé de vérifier votre glycémie immédiatement après avoir pris du sucre, pour confirmer que vous avez réellement une hypoglycémie.

Semglee 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli.

MODE D'EMPLOI

Lisez attentivement ces instructions d'utilisation ainsi que la notice avant d'utiliser le stylo prérempli Semglee et chaque fois que vous prenez un autre stylo. Il peut y avoir de nouvelles informations. Cette information ne dispense pas de parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien de votre état de santé ou de votre traitement. Si vous êtes incapable de lire ou de suivre toutes les instructions vous-même, demandez l'aide d'une personne formée pour utiliser ce stylo. **Ce stylo n'est pas recommandé pour les personnes aveugles ou malvoyantes sans l'aide d'une personne formée pour utiliser le stylo.**

Si vous ne suivez pas ces instructions chaque fois que vous utilisez le stylo, vous risquez d'avoir trop ou trop peu d'insuline. Cela peut affecter votre taux de sucre dans le sang.

Semglee est un stylo injecteur jetable prérempli contenant 300 unités d'insuline glargine dans 3 ml de solution (100 unités/ml). Vous pouvez injecter de 1 à 80 unités en une seule injection.

Ne partagez pas votre stylo prérempli Semglee avec d'autres personnes, même si l'aiguille a été changée. Vous pouvez transmettre une infection sévère à d'autres personnes ou ils peuvent vous transmettre une infection grave.

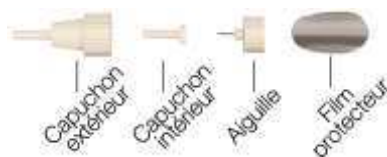
Assemblage du stylo :



Aiguilles à obtenir séparément :

Tailles d'aiguille compatibles avec ce stylo :

- 31G, 5 mm
- 32G, 4-6 mm
- 34G, 4 mm



Fournitures requises :

Assurez-vous d'avoir les éléments suivants avant d'injecter votre dose :

- le stylo Semglee,
- une aiguille hypodermique jetable stérile compatible avec ce stylo,
- 2 lingettes imbibées d'alcool,
- un conteneur à déchets pointus.

Conservation

Avant la première utilisation, conservez les boîtes contenant le stylo dans le réfrigérateur (2°C-8°C).

Ne pas congeler le stylo.

Après avoir sorti un stylo du réfrigérateur, posez-le sur une surface plane et attendez qu'il atteigne la température ambiante entre 15°C et 25°C avant de l'utiliser.

Après la première utilisation du stylo, conservez-le à température ambiante jusqu'à 25°C. Ne remettez pas le stylo dans le réfrigérateur après l'avoir utilisé.

Rangez toujours le stylo avec le capuchon pour éviter toute contamination.

Le stylo que vous utilisez doit être jeté après 4 semaines de la première utilisation, même s'il contient encore de l'insuline. Voir l'étape 8 pour les instructions sur l'élimination du stylo.

Ne pas laisser l'aiguille fixée sur le stylo durant la conservation et **ne pas** réutiliser les aiguilles. Gardez votre stylo et vos aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants. Toujours utiliser une nouvelle aiguille stérile à chaque injection car cela évite d'utiliser des aiguilles qui pourraient rester bloquées et cela prévient les infections.

Chaque fois que vous utilisez le stylo

- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau avant l'utilisation de votre stylo.
- Vérifiez l'étiquette du stylo pour vous assurer que vous prenez le bon type d'insuline. Le stylo a une étiquette violette et blanche et un bouton d'injection violet.
- Vérifiez la date d'expiration sur l'étiquette du stylo. **Ne pas** utiliser le stylo après la date d'expiration.
- Vérifiez que le médicament dans la cartouche du stylo est clair et incolore. **Ne pas** utiliser le stylo si le médicament dans la cartouche est trouble, coloré ou si vous pouvez voir des particules.
- Toujours utiliser une nouvelle aiguille jetable stérile pour chaque injection.
- Utilisez un site d'injection que votre professionnel de santé vous a montré.

Étape 1. Préparez votre stylo

A - Inspectez le stylo : vérifiez l'étiquette violette et blanche sur le stylo pour vous assurer que :

- c'est le bon type d'insuline,
- la date d'expiration n'est pas passée.

B - Tenez le corps du stylo d'une main. Avec l'autre main, retirez le capuchon du stylo. Mettez le capuchon du stylo de côté pour le remettre plus tard.



C - Vérifiez l'insuline à travers le support de la cartouche pour vous assurer que :

- l'insuline est claire et incolore,
- il n'y a aucune fissure, rupture ou fuite autour du support de cartouche.

D - Essuyez le joint en caoutchouc (à l'avant de la cartouche) avec une nouvelle lingette imbibée d'alcool.



Étape 2. Fixez une nouvelle aiguille

A - Prenez une nouvelle aiguille jetable stérile et retirez le film protecteur. **Ne pas** utiliser l'aiguille si le film protecteur est endommagé ou manquant car l'aiguille risque de ne pas être stérile.



B - Tout en tenant le corps du stylo vers le haut, fixez le capuchon extérieur de l'aiguille directement sur le support de la cartouche comme indiqué. Si vous tentez de fixer latéralement le capuchon extérieur de l'aiguille, vous risquez de tordre ou d'endommager l'aiguille.



C - Tournez le capuchon extérieur de l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) jusqu'à ce qu'il soit fermement fixé sur le stylo



D - Retirez délicatement le capuchon extérieur de l'aiguille et mettez-le de côté. **Ne pas** le jeter. Vous aurez besoin du capuchon extérieur de l'aiguille plus tard.



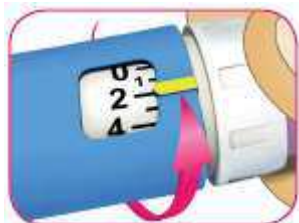
E - Retirez délicatement le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.



Étape3. Amorcez votre aiguille

A - Toujours amorcez une nouvelle aiguille de stylo avant chaque injection.

B - Tournez le bouton de dose blanc sur 2 doses. Vous entendrez un "clac" pour chaque unité tournée. Si vous avez accidentellement passé 2 unités, retournez le bouton de dose dans la direction opposée au bon nombre d'unités.



C - Tenez le corps du stylo vers le haut avec une main.

D - Tapez délicatement sur la cartouche avec votre doigt pour aider les grosses bulles d'air à se déplacer vers le haut de la cartouche. De petites bulles peuvent encore être visibles. C'est normal.



E - Avec le stylo en position verticale, appuyez sur le bouton d'injection jusqu'à ce qu'il s'arrête et la fenêtre de lecture indique "0".

F - Répétez les étapes 3B à 3E jusqu'à trois fois jusqu'à ce que vous voyiez des gouttes d'insuline à l'extrémité de l'aiguille.

L'amorçage est terminé lorsque vous pouvez voir des gouttes d'insuline.



Si vous ne voyez pas d'insuline à l'extrémité de l'aiguille après 4 tentatives d'amorçage, l'aiguille pourrait être bouchée. Si cela se produit :

- Passez à l'étape 7 pour obtenir des instructions sur le retrait en toute sécurité de l'aiguille.
- Redémarrez le processus à l'étape 2A pour fixer et amorcer une nouvelle aiguille.

Étape 4. Sélectionnez votre dose

A - Vérifiez que la fenêtre d'affichage de dose affiche "0".

B - Tournez le bouton de dose blanc jusqu'à ce que le pointeur de dose jaune s'aligne avec la dose requise.

Lorsque vous tournez le bouton de dose blanc pour régler votre dose, il s'allonge et vous entendrez un "clic" sur chaque unité sélectionnée.

La dose peut être corrigée en tournant le bouton de dose dans l'une ou l'autre direction jusqu'à ce que la dose correcte s'aligne avec le pointeur de dose jaune.



Vous ne pouvez pas tourner le sélecteur de dose au-delà du nombre d'unités restantes dans le stylo.

Si votre dose est supérieure au nombre d'unités restant dans le stylo, soit :

- Injectez la quantité d'insuline restante et compléter votre dose à l'aide d'un nouveau stylo, ou
- injectez la totalité de votre dose à l'aide d'un nouveau stylo.

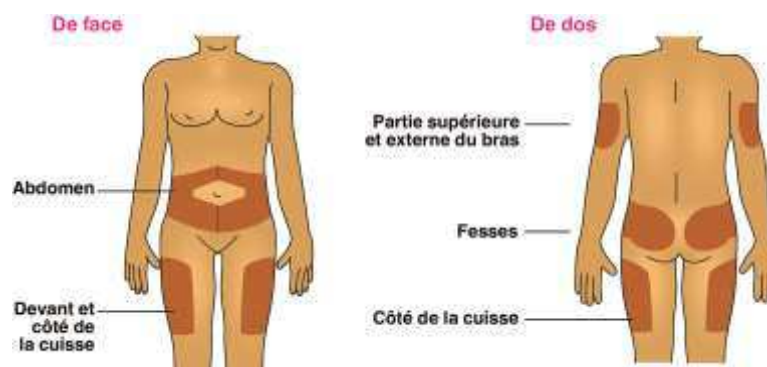
Ne pas forcer le sélecteur de dose au-delà de 80 unités.

Ne pas appuyer sur le bouton d'injection violet pendant que vous tournez le sélecteur de dose.

Étape 5. Sélectionnez et nettoyez le site d'injection

A - Sélectionnez le site d'injection tel qu'expliqué par votre professionnel de santé, nettoyez avec une nouvelle lingette imbibée d'alcool et laissez sécher votre peau avant d'injecter votre dose.

Les sites d'injection comprennent les bras, les cuisses, les fesses et l'abdomen. Vous devriez changer votre site d'injection pour chaque injection.



Étape 6. Injectez votre dose

A - Si votre professionnel de santé vous le recommande, vous pouvez pincer la peau nettoyée entre vos doigts.



B - Insérez l'aiguille directement dans la peau comme recommandé par votre professionnel de santé.
Ne pas injecter quand l'aiguille fait un angle.

C - Appuyez à fond sur le bouton d'injection violet. Le bouton de dose blanc va tourner et vous entendrez des « clics » lorsque vous appuyez dessus.



D – Maintenez le bouton d'injection violet enfoncé pendant 10 secondes après que la fenêtre d'affichage de dose affiche « 0 ». Ceci garantit que la totalité de la dose a bien été injectée. Si vous ne maintenez pas le bouton d'injection enfoncé pendant 10 secondes après l'affichage de « 0 », vous risquez de ne pas obtenir la bonne dose de médicament.



Ne pas pousser le bouton d'injection sur le côté ou bloquer le bouton de dosage blanc avec vos doigts car cela vous empêchera d'injecter le médicament.

Étape 7. Après votre injection

A - Prenez le capuchon extérieur de l'aiguille que vous avez gardé à l'étape 2D, maintenez-le dans la partie la plus large et couvrez soigneusement l'aiguille sans la toucher.



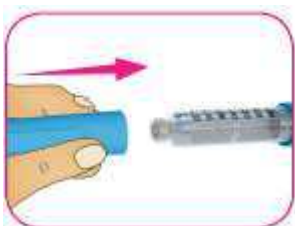
B – Pincez la partie large du capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (à gauche). Continuez à tordre l'aiguille jusqu'à ce qu'elle se détache du stylo. Plusieurs torsions peuvent être nécessaire pour libérer l'aiguille.



C - Placez l'aiguille dans un contenant à déchets tranchants (voir étape 8 pour les instructions sur l'élimination).



D - Replacez le capuchon du stylo sur la cartouche.



E - Conservez le stylo à température ambiante (moins de 25°C). **Ne pas** conserver le stylo avec une aiguille usagée fixée dessus.

Étape 8. Élimination

Mettez votre aiguille usagée dans un contenant à déchets tranchants immédiatement après utilisation. **Ne pas** jeter (se débarrasser) des aiguilles dans vos déchets ménagers.

Si vous n'avez pas de conteneur pour objets tranchants, vous pouvez utiliser un conteneur domestique qui est :

- en plastique résistant,
- peut être fermé avec un couvercle hermétique résistant à la perforation, sans que les objets tranchants puissent sortir,
- droit et stable pendant l'utilisation,
- résistant aux fuites, et
- correctement étiqueté pour avertir des déchets dangereux à l'intérieur du conteneur.

Le stylo usagé peut être jeté dans vos déchets ménagers après avoir retiré l'aiguille.

Entretien du stylo

- Munissez-vous toujours d'un stylo injecteur d'insuline prérempli supplémentaire, tel que recommandé par votre professionnel de santé, au cas où vous perdrait votre stylo ou il serait endommagé.
- Utilisez toujours une nouvelle aiguille jetable stérile pour chaque injection.
- Gardez votre stylo à l'abri de l'humidité, de la poussière, de la lumière directe du soleil et des endroits où la température peut être trop élevée ou trop basse (voir la section sur le stockage au début de ces instructions).
- Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo en l'essuyant avec un chiffon humide.
- Évitez de faire tomber votre stylo, car cela pourrait casser la cartouche ou endommager le stylo.
- **Ne pas** prêter votre stylo à d'autres personnes, même si l'aiguille a été changée. Vous pouvez transmettre à d'autres personnes une infection sévère ou ils peuvent vous transmettre une infection grave.
- **Ne pas** tremper ni laver votre stylo. **Ne pas** utiliser d'alcool, de peroxyde d'hydrogène, de l'eau de javel ou d'autres liquides pour nettoyer votre stylo. **Ne pas** appliquer de lubrifiants tels que de l'huile. Cela pourrait endommager le stylo
- **Ne pas** essayer de réparer un stylo inutilisable ou endommagé. Retirez l'aiguille comme décrit à l'étape 7 et jetez le stylo ou remettez-le au pharmacien. Utilisez un nouveau stylo à la place.