

▼ 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

Suliqua 100 unités/ml + 50 microgrammes/ml, solution injectable en stylo pré-rempli

Suliqua 100 unités/ml + 33 microgrammes/ml, solution injectable en stylo pré-rempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Suliqua 100 unités/ml+50 microgrammes/ml, solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline glargine\*et 150 microgrammes de lixisénatide. Chaque millilitre de solution injectable contient 100 unités d'insuline glargine et 50 microgrammes de lixisénatide.

Chaque unité de Suliqua contient 1 unité d'insuline glargine et 0,5 microgramme de lixisénatide.

Suliqua 100 unités/ml +33 microgrammes/ml, solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline glargine\*et 100 microgrammes de lixisénatide. Chaque millilitre de solution injectable contient 100 unités d'insuline glargine et 33 microgrammes de lixisénatide.

Chaque unité de Suliqua contient 1 unité d'insuline glargine et 0,33 microgramme de lixisénatide.

\*L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*.

La fenêtre d'affichage de dose montre le nombre d'unités de Suliqua.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque dose contient 2,7 milligrammes de métacrésol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).Solostar

Solution limpide, incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Suliqua est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association à la metformine quand la metformine seule ou associée à un autre antidiabétique oral ou à une insuline basale ne permet pas d'atteindre un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Suliqua est disponible sous la forme de deux stylos, offrant différentes options posologiques. La différenciation entre les dosages des stylos est basée sur le choix de doses proposé par le stylo :

- Suliqua 100 unités/ml +50 microgrammes/ml en stylo pré-rempli Solostar permet l'administration de 10 à 40 unités d'insuline glargine associées à 5 à 20 microgrammes de lixisénatide (stylo Suliqua (10-40)).
- Suliqua 100 unités/ml+33 microgrammes/ml en stylo pré-rempli Solostar permet l'administration de 30 à 60 unités d'insuline glargine associées à 10 à 20 microgrammes de lixisénatide (stylo Suliqua (30-60)).

Pour éviter les erreurs médicamenteuses, le médecin prescripteur doit s'assurer que le bon dosage et le bon choix de doses de Suliqua sont mentionnés sur la prescription (voir rubrique 4.4).

### Posologie

La dose doit être personnalisée en fonction de la réponse clinique et est ajustée en fonction des besoins en insuline du patient. La dose de lixisénatide est augmentée ou diminuée parallèlement à la dose d'insuline glargine et dépend également du stylo utilisé.

### Dose initiale de Suliqua

Le traitement par insuline basale ou par un antidiabétique oral autre que la metformine doit être arrêté avant d'initier un traitement par Suliqua.

La dose initiale de Suliqua est choisie en se basant sur le précédent traitement antidiabétique et de sorte à ne pas dépasser la dose initiale de lixisénatide recommandée de 10 microgrammes :

		Précédent traitement		
		Traitement antidiabétique oral (patients insulino-naïfs)	Insuline glargine (100 unités/ml)** ≥ 20 à < 30 unités	Insuline glargine (100 unités/ml)** ≥ 30 à ≤ 60 unités
Dose initiale et stylo	Suliqua Stylo (10 - 40)	10 unités (10 unités/ 5 microgrammes)*	20 unités (20 unités/ 10 microgrammes)*	
	Suliqua Stylo (30 - 60)			30 unités (30 unités/ 10 microgrammes)*

\* unités d'insuline glargine (100 unités/ml) / microgramme de lixisénatide

### **\*\* Dans le cas où une insuline basale différente était utilisée :**

- Pour une insuline basale injectée deux fois par jour ou une insuline glargine (300 unités/ml), la dose quotidienne précédemment administrée doit être réduite de 20 % pour choisir la dose initiale de Suliqua.
- Pour toute autre insuline basale, la même règle que celle utilisée pour l'insuline glargine (100 unités/ml) doit être appliquée

La dose quotidienne maximale est de 60 unités d'insuline glargine et 20 microgrammes de lixisénatide correspondant à 60 unités.

Suliqua doit être injecté une fois par jour dans l'heure qui précède un repas. Il est préférable que l'injection prandiale de Suliqua soit effectuée avant le même repas chaque jour, quand le repas le plus adapté a été choisi.

### Ajustement de la posologie

La posologie de Suliqua doit être ajustée en fonction des besoins en insuline de chaque patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique grâce à un ajustement posologique basé sur la glycémie plasmatique à jeun (voir rubrique 5.1).

Il est recommandé de surveiller étroitement la glycémie au cours de la transition et dans les semaines suivantes.

- Si le patient commence avec un stylo Suliqua (10 - 40), la posologie peut être augmentée jusqu'à 40 unités avec ce stylo.
- Pour des doses > 40 unités/jour, l'ajustement posologique quotidien doit être poursuivi avec le stylo Suliqua (30 - 60).
- Si le patient commence avec un stylo Suliqua (30 - 60), la posologie peut être augmentée jusqu'à 60 unités avec ce stylo.
- Pour des doses quotidiennes totales > 60 unités, Suliqua ne doit pas être utilisé.

Les patients ajustant la quantité ou l'horaire d'administration de Suliqua doivent le faire uniquement sous contrôle médical avec une surveillance adéquate de la glycémie (voir rubrique 4.4).

### Populations particulières

#### *Sujets âgés ( $\geq 65$ ans)*

Suliqua peut être utilisé chez les patients âgés. La posologie doit être ajustée de manière individuelle, en se basant sur le contrôle de la glycémie. Chez les sujets âgés, une détérioration progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline. Pour le lixisénatide, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de Suliqua chez des patients âgés de  $\geq 75$  ans est limitée.

#### *Insuffisance rénale*

Suliqua n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance rénale terminale, car l'expérience clinique de l'utilisation de lixisénatide est insuffisante.

Aucun ajustement de la dose de lixisénatide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée traités par Suliqua, une surveillance fréquente de la glycémie et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose de lixisénatide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une diminution de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique traités par Suliqua, une surveillance fréquente de la glycémie et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Suliqua dans la population pédiatrique.

### Mode d'administration

L'injection de Suliqua se fait par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse.

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone (abdomen, région deltoïde, ou cuisse), d'une injection à l'autre afin de réduire le risque de lipodystrophie (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être sensibilisés à toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles de stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles ce qui peut être à l'origine d'un sous-dosage ou d'un surdosage. Dans le cas où l'aiguille est bouchée, les patients doivent suivre les instructions données dans le Mode d'emploi inclus dans la notice (voir rubrique 6.6).

Suliqua ne doit pas être prélevé d'une cartouche de stylo pré-rempli Solostar à l'aide d'une seringue sous peine d'erreur de dose et potentiellement de surdosage (voir rubrique 4.4).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Suliqua ne doit pas être utilisé chez des patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

### Hypoglycémie

L'hypoglycémie a été l'effet indésirable observé le plus fréquemment rapporté au cours d'un traitement par Suliqua (voir rubrique 4.8). Une hypoglycémie peut apparaître si la dose de Suliqua est supérieure à la dose nécessaire.

Des facteurs augmentant la sensibilité aux hypoglycémies exigent une surveillance particulièrement étroite et peuvent nécessiter un ajustement de la dose. Ces facteurs comprennent :

- changement de la zone d'injection
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (par exemple, après élimination des facteurs de stress)
- exercice physique inhabituel, majoré ou prolongé
- maladie intercurrente (par exemple vomissements, diarrhée)
- apport alimentaire insuffisant
- omission de repas
- consommation d'alcool
- certains troubles non compensés du système endocrinien (par exemple en cas d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme ou d'insuffisance surrénale)
- administration concomitante de certains autres médicaments (voir rubrique 4.5).

- le lixisénatide et/ou l'insuline en association avec un sulfamide hypoglycémiant peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie. En conséquence, Suliqua ne doit pas être administré en association avec un sulfamide hypoglycémiant.

La dose de Suliqua doit être personnalisée en fonction de la réponse clinique et ajustée en fonction des besoins en insuline du patient (voir rubrique 4.2).

#### Pancréatite aiguë

L'utilisation d'agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Quelques cas de pancréatite aiguë ont été rapportés avec le lixisénatide bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de pancréatite aiguë : une douleur abdominale sévère et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, Suliqua doit être arrêté ; en cas de confirmation de pancréatite aiguë, le traitement par le lixisénatide ne doit pas être repris. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

#### Maladies gastro-intestinales sévères

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Suliqua n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-intestinale sévère, notamment une gastroparésie sévère, c'est pourquoi l'utilisation de Suliqua n'est pas recommandée chez ces patients.

#### Insuffisance rénale sévère

Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou d'insuffisance rénale terminale. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Médicaments concomitants

Un ralentissement de la vidange gastrique avec le lixisénatide peut réduire la vitesse d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Suliqua doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments administrés par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide, une surveillance clinique étroite ou présentant un index thérapeutique étroit. Des recommandations spécifiques concernant l'administration de ces médicaments sont fournies dans la rubrique 4.5.

#### Déshydratation

Les patients traités par Suliqua doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

#### Formation d'anticorps

L'administration de Suliqua peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline glargine et/ou anti-lixisénatide. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose de Suliqua, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie.

### Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette du stylo avant chaque injection pour éviter les confusions accidentelles entre les 2 dosages différents de Suliqua et les confusions avec d'autres médicaments antidiabétiques injectables.

Pour éviter des erreurs posologiques et un éventuel surdosage, les patients ne doivent jamais utiliser une seringue pour prélever la solution médicamenteuse dans la cartouche du stylo prérempli.

### Populations non étudiées

Le remplacement d'un agoniste du récepteur du GLP-1 par Suliqua n'a pas été étudié.

Suliqua n'a pas été étudié en association avec les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), les sulfamides hypoglycémiantes, les glinides, la pioglitazone et les inhibiteurs de SGLT-2.

### Excipients

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

Ce médicament contient du métacrésol, qui peut provoquer des réactions allergiques.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Suliqua. Les informations présentées ci-dessous reposent sur des études réalisées avec chaque composant séparément.

### Interactions pharmacodynamiques

Un certain nombre de substances affecte le métabolisme du glucose, et peut nécessiter un ajustement de la dose de Suliqua.

Les substances susceptibles de provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant et de la sensibilité à l'hypoglycémie comprennent, les antidiabétiques, 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 sulfamide.

Les substances susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant comprennent, les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les œstrogènes et les progestatifs, les dérivés de la phénothiazine, 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 bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium ou l'alcool peuvent soit potentialiser soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

De plus, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de contre-régulation adrénérique peuvent être atténués, voire absents.

## Interactions pharmacocinétiques

Le lixisépatide est un peptide et n'est pas métabolisé par le cytochrome P450. Dans les études *in vitro*, le lixisépatide n'a pas modifié l'activité des isozymes du cytochrome P450 ni des transporteurs humains testés.

Il n'existe aucune interaction pharmacocinétique connue avec l'insuline glargine.

### *Effet de la vidange gastrique sur les médicaments administrés par voie orale*

Un ralentissement de la vidange gastrique avec le lixisépatide peut réduire la vitesse d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les patients recevant des médicaments dont l'index thérapeutique est étroit ou nécessitant une surveillance clinique attentive doivent être étroitement suivis, en particulier lors de l'initiation du traitement par le lixisépatide. Ces médicaments doivent être administrés selon un schéma standardisé en fonction de la prise du lixisépatide. Si ces médicaments doivent être administrés avec des aliments, les patients doivent être informés de les prendre, lorsque cela est possible, avec un repas au cours duquel le lixisépatide n'est pas administré.

Pour les médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend principalement des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, les patients doivent être informés de les prendre au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'injection de lixisépatide.

Les formulations gastro-résistantes contenant des substances sensibles à la dégradation dans l'estomac doivent être administrées 1 heure avant ou 4 heures après l'injection de lixisépatide.

### *Paracétamol*

Le paracétamol a été utilisé comme modèle médicamenteux afin d'évaluer l'effet du lixisépatide sur la vidange gastrique. Après administration d'une dose unique de 1 000 mg de paracétamol, l'Aire Sous la Courbe (ASC) et le  $t_{1/2}$  du paracétamol n'ont pas été modifiés, quel que soit le moment de son administration (avant ou après l'injection de lixisépatide). Lorsqu'il a été administré 1 heure ou 4 heures après 10 microgrammes de lixisépatide, les  $C_{max}$  du paracétamol ont été réduites de 29 % et de 31 % respectivement et les  $t_{max}$  médians ont été retardés de 2,0 et 1,75 heures, respectivement. Un allongement supplémentaire du  $t_{max}$  et une réduction de la  $C_{max}$  du paracétamol sont attendus avec la dose d'entretien de 20 microgrammes.

Aucun effet n'a été observé sur la  $C_{max}$  et le  $t_{max}$  du paracétamol administré 1 heure avant le lixisépatide.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire, mais l'allongement du  $t_{max}$  observé lorsque le paracétamol est administré 1 à 4 heures après le lixisépatide doit être pris en compte lorsqu'un effet rapide du paracétamol est recherché.

### *Contraceptifs oraux*

L'administration d'une dose unique d'un contraceptif oral (0,03 mg d'éthinylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) 1 heure avant ou 11 heures après 10 microgrammes de lixisépatide n'a pas modifié la  $C_{max}$ , l'ASC, le  $t_{1/2}$  ni le  $t_{max}$  de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

L'administration du contraceptif oral 1 heure ou 4 heures après le lixisépatide n'a pas modifié l'ASC ni le  $t_{1/2}$  de l'éthinylestradiol ni du lévonorgestrel, mais a induit une diminution de la  $C_{max}$  de l'éthinylestradiol de 52 % et 39 % respectivement et de la  $C_{max}$  du lévonorgestrel de 46 % et 20 % respectivement, ainsi qu'un retard du  $t_{max}$  médian de 1 à 3 heures.

La pertinence clinique de la diminution de la  $C_{max}$  est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

### *Atorvastatine*

Lors d'une administration concomitante de 20 microgrammes de lixisénaïde et de 40 mg d'atorvastatine le matin pendant 6 jours, l'exposition à l'atorvastatine n'a pas été affectée tandis que la  $C_{\max}$  a été réduite de 31 % et le  $t_{\max}$  a été retardé de 3,25 heures.

Cet allongement du  $t_{\max}$  n'a pas été observé lorsque l'atorvastatine a été administrée le soir et le lixisénaïde le matin, mais l'ASC et la  $C_{\max}$  de l'atorvastatine ont augmenté de 27 % et 66 %, respectivement.

Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes et aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est donc nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixisénaïde.

### *Warfarine et autres dérivés coumariniques*

Après administration concomitante de 25 mg de warfarine et administration répétée de 20 microgrammes de lixisénaïde, aucun effet n'a été observé sur l'ASC ni sur l'INR (« International Normalized Ratio »), tandis que la  $C_{\max}$  a été réduite de 19 % et le  $t_{\max}$  a été retardé de 7 heures.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixisénaïde ; cependant, une surveillance fréquente de l'INR est recommandée pour les patients sous warfarine et/ou dérivés coumariniques lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le lixisénaïde.

### *Digoxine*

Après administration concomitante de 20 microgrammes de lixisénaïde et de 0,25 mg de digoxine à l'état d'équilibre, l'ASC de la digoxine n'a pas été modifiée. Le  $t_{\max}$  de la digoxine a été retardé de 1,5 heures et la  $C_{\max}$  a été réduite de 26 %.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de digoxine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixisénaïde.

### *Ramipril*

Après administration concomitante de 20 microgrammes de lixisénaïde et de 5 mg de ramipril pendant 6 jours, l'ASC du ramipril a augmenté de 21 % tandis que la  $C_{\max}$  a diminué de 63 %. L'ASC et la  $C_{\max}$  du métabolite actif (ramiprilate) n'ont pas été modifiées. Le  $t_{\max}$  du ramipril et du ramiprilate a été retardé d'environ 2,5 heures.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de ramipril n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixisénaïde.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Suliqua n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'exposition au cours de la grossesse provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de Suliqua, de l'insuline glargine, ou du lixisénaïde.



Un grand nombre de données sur l'insuline glargine chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet indésirable spécifique de l'insuline glargine sur la grossesse ni aucun effet malformatif ni toxicité spécifique pour le fœtus ou le nouveau-né de l'insuline glargine. Les études effectuées chez l'animal avec l'insuline glargine n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction.

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du lixisénatide chez la femme enceinte. Des études du lixisénatide effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Suliqua ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. En cas de désir ou de survenue d'une grossesse chez une patiente, le traitement par Suliqua doit être arrêté.

### Allaitement

On ne sait pas si l'insuline glargine ou le lixisénatide est excrété dans le lait maternel. Suliqua ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Les études du lixisénatide ou de l'insuline glargine effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fertilité.

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

Suliqua n'a pas ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou 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 pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement important chez ceux dont les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont diminués ou absents ou qui ont fréquemment des épisodes d'hypoglycémie. 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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par Suliqua ont été des hypoglycémies et des effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique « Description des effets indésirables » ci-dessous).

### Tableau reprenant la liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants rapportés lors des études cliniques sont présentés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$  ; rare :  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$  ; très rare :  $< 1/10\ 000$ ).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations			Rhinopharyngite Infection des voies respiratoires supérieures
Affections du système immunitaire			Urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie		
Affections du système nerveux		Vertiges	Céphalées
Affections gastro-intestinales		Nausées Diarrhée Vomissements	Dyspepsie Douleur abdominale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue Réactions au site d'injection

### Description de certains effets indésirables

#### *Hypoglycémie*

Dans le tableau suivant est présenté le taux d'hypoglycémies symptomatiques ( $\leq 3,9$  mmol/l) documentées et d'hypoglycémies sévères pour Suliqua et le comparateur.

#### **Effets indésirables hypoglycémiques symptomatiques documentés ou sévères**

	Patients insulino-naïfs			Remplacement d'une insuline basale	
	Suliqua	Insuline glargine	Lixisénatide	Suliqua	Insuline glargine
<b>N</b>	469	467	233	365	365
<b>Hypoglycémie symptomatique documentée*</b>					
Événements par patient-année, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22
<b>Hypoglycémie sévère**</b>					
Événements par patient-année, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01

\* Une hypoglycémie symptomatique documentée était un événement au cours duquel des symptômes typiques d'hypoglycémie étaient accompagnés d'un taux de glycémie plasmatique  $\leq 3,9$  mmol/l.

\*\* Une hypoglycémie symptomatique sévère était un événement nécessitant l'assistance d'une tierce personne pour administrer de manière active des glucides, du glucagon, ou pratiquer d'autres actions de réanimation.

### *Affections gastro-intestinales*

Les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée) ont été des effets indésirables fréquemment rapportés au cours de la période de traitement. Chez les patients traités par Suliqua, l'incidence des nausées, vomissements et diarrhées était de 8,4 %, 2,2 % et 2,2 %, respectivement. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient pour la plupart légers et transitoires.

### *Affections du système immunitaire*

Des réactions allergiques (urticaire) susceptibles d'être liées au Suliqua ont été rapportées chez 0,3 % des patients. Des cas de réactions allergiques généralisées notamment de réaction anaphylactique et d'angioedème ont été rapportés au cours de l'utilisation de l'insuline glargine et du lixisénatide après commercialisation.

### *Immunogénicité*

L'administration de Suliqua peut être responsable de la formation d'anticorps anti-insuline glargine et/ou anti-lixisénatide.

Après 30 semaines de traitement par Suliqua dans deux essais cliniques de phase 3, l'incidence de la formation d'anticorps anti-insuline glargine était de 21,0 % et de 26,2 %. Chez environ 93 % des patients, les anticorps anti-insuline glargine ont montré une réactivité croisée avec l'insuline humaine. L'incidence de la formation des anticorps anti-lixisénatide était d'environ 43 %. Ni le statut concernant les anticorps anti-insuline glargine ni celui concernant les anticorps anti-lixisénatide n'a eu un impact cliniquement significatif sur la tolérance ou l'efficacité.

### *Réactions au site d'injection*

Quelques patients (1,7 %) prenant un traitement contenant une insuline, notamment Suliqua, ont présenté un érythème, un œdème local et un prurit au site d'injection.

### *Fréquence cardiaque*

Une augmentation de la fréquence cardiaque a été rapportée avec l'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 et une augmentation transitoire a également été observée dans certaines études avec le lixisénatide. Aucune augmentation de la fréquence cardiaque moyenne n'a été observée dans toutes les études de phase 3 de Suliqua.

### 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

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance  
EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles  
Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) / e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Villa Louvigny – Allée Marconi - L-2120 Luxembourg  
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

## 4.9 Surdosage

Une hypoglycémie et des effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir en cas d'administration d'une dose de Suliqva plus importante que nécessaire.

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 d'hypoglycémie plus sévères, s'accompagnant d'un coma, de convulsions ou de troubles neurologiques, peuvent être traités par du glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée ou du glucose concentré par voie intraveineuse. Étant donné qu'une hypoglycémie peut récidiver après une amélioration clinique apparente, il peut être nécessaire de poursuivre l'apport de glucides et la surveillance.

En cas d'effets indésirables gastro-intestinaux, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : insuline glargine et lixisénatide Code ATC : A10AE54.

#### Mécanisme d'action

Suliqva associe 2 substances actives ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique : une insuline glargine, un analogue d'insuline basale (ciblant principalement la glycémie à jeun), et le lixisénatide, un agoniste du récepteur du GLP-1 (ciblant principalement la glycémie postprandiale).

#### *Insuline glargine*

Le principal effet de l'insuline, notamment de 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 et la protéolyse et stimule la synthèse des protéines.

#### *Lixisénatide*

Le lixisénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 (glucagon like peptide). Le récepteur du GLP-1 est la cible du GLP-1 natif, une hormone incrétine endogène qui potentialise la sécrétion d'insuline glucose-dépendante par les cellules bêta du pancréas et inhibe la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas.

Le lixisénatide stimule la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie augmente, mais pas lorsque la glycémie est normale, ce qui limite le risque d'hypoglycémie. Parallèlement, la sécrétion de glucagon est inhibée. En cas d'hypoglycémie, le mécanisme de secours que constitue la sécrétion de glucagon est donc préservé. Une injection postprandiale de lixisénatide ralentit également la vidange gastrique, diminuant ainsi la vitesse à laquelle le glucose provenant des repas est absorbé et apparaît dans la circulation.

## Effets pharmacodynamiques

### *Suliqua*

L'association d'insuline glargine et de lixisénatide n'a pas d'impact sur la pharmacodynamique de l'insuline glargine. L'impact de l'association d'insuline glargine et de lixisénatide sur la pharmacodynamique du lixisénatide n'a pas été étudié dans des études de phase 1.

Conformément au profil relativement constant de la concentration en fonction du temps de l'insuline glargine sur 24 heures sans aucun pic marqué lorsqu'elle est administrée seule, le profil de la vitesse d'utilisation du glucose en fonction du temps était identique lors d'une administration de l'association insuline glargine/lixisénatide.

Des variations de la chronologie de l'action des insulines, notamment de Suliqua, inter et intra-individuelles, peuvent être observées.

### *Insuline glargine*

Dans des études cliniques de l'insuline glargine (100 unités/ml), l'effet hypoglycémiant sur une base molaire (c'est-à-dire, en cas d'administration de doses identiques) de l'insuline glargine par voie intraveineuse est pratiquement identique à celui de l'insuline humaine.

### *Lixisénatide*

Dans une étude de 28 jours, contrôlée par placebo chez des patients présentant un diabète de type 2, l'administration de 5 à 20 microgrammes de lixisénatide a provoqué une diminution statistiquement significative de la glycémie après le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner.

### Vidange gastrique

Après un repas test standardisé, dans l'étude mentionnée ci-dessus, il a été confirmé que le lixisénatide ralentit la vidange gastrique, diminuant ainsi la vitesse d'absorption postprandiale du glucose. L'effet de ralentissement de la vidange gastrique a été maintenu au terme de l'étude.

## Efficacité et tolérance cliniques

L'efficacité et la tolérance de Suliqua sur le contrôle glycémique ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées chez des patients présentant un diabète de type 2.

- Traitement en association à des antidiabétiques oraux (ADO) [insulino-naïf]
- Remplacement d'une insuline basale

Dans chacun des essais contrôlés par comparateur actif, le traitement par Suliqua a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives du taux d'hémoglobine A1c (HbA1c).

L'atteinte des taux plus faibles d'HbA1c et l'obtention d'une réduction plus importante des taux d'HbA1c n'a pas augmenté les taux d'hypoglycémie avec le traitement associé par rapport à l'insuline glargine seule (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique portant sur l'association avec la metformine, la dose initiale du traitement était de 10 doses (10 unités d'insuline glargine et 5 microgrammes de lixisénatide). Dans une étude clinique portant sur le remplacement d'une insuline basale, la dose initiale était de 20 unités (20 unités d'insuline glargine et 10 microgrammes de lixisénatide) ou de 30 unités (30 unités d'insuline glargine et 10 microgrammes de lixisénatide), voir rubrique 4.2, en fonction de la dose antérieure d'insuline. Dans les deux études, la dose a été titrée une fois par semaine, sur la base des valeurs d'auto-surveillance de la glycémie plasmatique à jeun.

## Traitement en association à des antidiabétiques oraux (ADO) [insulino-naïf]

### *Étude clinique chez des patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés sous ADO*

Au total, 1 170 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés dans une étude en ouvert, de 30 semaines, contrôlée par un comparateur actif pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Suliqua comparativement à chaque composant utilisé en monothérapie, l'insuline glargine (100 unités/ml) et le lixisénatide (20 microgrammes).

Les patients diabétiques de type 2, traités par la metformine seule ou la metformine et un second ADO qui pouvait être un sulfamide hypoglycémiant ou un glinide ou un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) ou un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DDP-4), et qui étaient insuffisamment contrôlés par ce traitement (taux d'HbA1c compris entre 7,5 % et 10 % pour les patients précédemment traités par la metformine seule et entre 7,0 % et 9 % pour ceux précédemment traités par la metformine et un second antidiabétique oral) sont entrés dans une phase de pré-inclusion (run-in) de 4 semaines. Au cours de cette phase, le traitement par la metformine a été optimisé et tous les autres ADO arrêtés. À la fin de la phase de pré-inclusion, les patients qui étaient toujours insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c compris entre 7 % et 10 %) ont été randomisés pour recevoir soit Suliqua, soit l'insuline glargine, soit le lixisénatide. Sur les 1 479 patients entrés dans la phase de pré-inclusion, 1 170 ont été randomisés. Les principales raisons de non inclusion dans la phase de randomisation étaient une valeur de GAJ > 13,9 mmol/l et une valeur d'HbA1c < 7 % ou > 10 % à la fin de la phase de pré-inclusion.

La population de diabétiques de type 2 randomisés présentait les caractéristiques suivantes : L'âge moyen était de 58,4 ans, la majorité (57,1 %) étant âgée de 50 à 64 ans ; 50,6 pourcents étaient des hommes. L'IMC moyen à l'inclusion était de 31,7 kg/m<sup>2</sup>, 63,4 % des patients ayant un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. La durée moyenne du diabète était d'environ 9 ans. Le traitement de fond était obligatoirement la metformine et 58 % des patients avaient reçu un second ADO au moment de la sélection.

À la semaine 30, Suliqua a fourni une amélioration statistiquement significative du taux d'HbA1c (valeur p < 0,0001) comparativement à chaque composant pris individuellement. Dans une analyse prédéfinie de ce critère d'évaluation principal, les différences observées étaient cohérentes avec le taux d'HbA1c à l'inclusion (< 8 % ou ≥ 8 %) ou avec l'utilisation d'ADO à l'inclusion (metformine seule ou metformine plus un second ADO).

Voir le tableau et la figure ci-dessous pour les autres critères d'évaluation de l'étude.

### **Résultats à 30 semaines – Étude clinique portant sur l'association à la metformine (population en ITTm)**

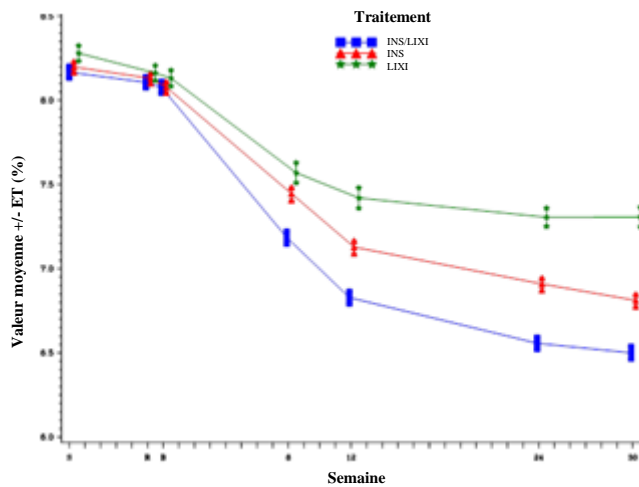
	<b>Suliqua</b>	<b>Insuline glargine</b>	<b>Lixisénatide</b>
<b>Nombre de patients (ITTm)</b>	468	466	233
<b>HbA1c (%)</b>			
Inclusion (moyenne ; phase post run-in)	8,1	8,1	8,1
Fin d'étude (moyenne)	6,5	6,8	7,3
Variation par la méthode des moindres carrés (MC) par rapport à l'inclusion (moyenne)	-1,6	-1,3	-0,9
Différence versus insuline glargine [intervalle de confiance à 95 %] (valeur p)		-0,3 [-0,4 ; -0,2] (<0,0001)	

Différence versus lixisénatide [intervalle de confiance à 95 %] (valeur p)			-0,8 [-0,9 ; -0,7] ( $<0,0001$ )
Nombre de patients (%) atteignant un taux d'HbA1c $< 7\%$ à la semaine 30*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)
<b>Glycémie plasmatique à jeun (mmol/l)</b>			
Inclusion (moyenne)	9,88	9,75	9,79
Fin d'étude (moyenne)	6,32	6,53	8,27
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	-3,46	-3,27	-1,50
Différence MC versus insuline glargine (moyenne) [IC à 95 %] (valeur p)		-0,19 [-0,420 à 0,038] (0,1017)	
Différence MC versus lixisénatide (moyenne) [IC à 95 %] (valeur p)			-1,96 [-2,246 à -1,682] ( $<0,0001$ )
<b>GPP à 2 heures (mmol/l)*</b>			
Inclusion (moyenne)	15,19	14,61	14,72
Fin d'étude (moyenne)	9,15	11,35	9,99
Variation MC par rapport à l'inclusion	-5,68	-3,31	-4,58
Différence MC versus insuline glargine (moyenne) [IC à 95 %]		-2,38 (-2,79 à -1,96)	
Différence MC versus lixisénatide (moyenne) [IC à 95 %]			-1,10 (-1,63 à -0,57)
<b>Poids corporel moyen (kg)</b>			
Inclusion (moyenne)	89,4	89,8	90,8
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	-0,3	1,1	-2,3
Comparaison versus insuline glargine [intervalle de confiance à 95 %] (valeur p)		-1,4 [-1,9 à -0,9] ( $<0,0001$ )	
Comparaison versus lixisénatide [Intervalle de confiance à 95 %*]			2,01 [1,4 à 2,6]
<b>Nombre de patients (%) atteignant un taux d'HbA1c <math>&lt; 7\%</math> sans gain de poids à la semaine 30*</b>	202 (43,2%)	117 (25,1%)	65 (27,9%)
Différence de pourcentage versus insuline glargine [intervalle de confiance à 95 %] (valeur p)		18,1 [12,2 à 24,0] ( $<0,0001$ )	
Différence de pourcentage versus lixisénatide [intervalle de confiance à 95 %] (valeur p)*			15,2 [8,1 à 22,4]
<b>Dose quotidienne d'insuline glargine</b>			
Dose MC d'insuline à la semaine 30 (moyenne)	39,8	40,5	NA

\* Non inclus dans la procédure de test de diminution de la dose par palier prédéfinie

\*\* GPP à 2 heures moins valeur de la glycémie préprandiale

**Figure : Valeur moyenne HbA1c (%) au début de la sélection, à la randomisation et à chaque point d'évaluation (patients ayant terminé l'étude) et à la semaine 30 (LOCF\*, Dernière observation rapportée) – Population ITTm**



Les patients du groupe Suliqua ont rapporté à la semaine 30 une diminution statistiquement significative plus importante au niveau du profil moyen d'autosurveillance glycémique en 7 points (ASG) par rapport à l'inclusion (- 3,35 mmol/l) comparativement aux patients du groupe insuline glargine (- 2,66 mmol/l ; différence - 0,69 mmol/l) et aux patients du groupe lixisénatide (- 1,95 mmol/l ; différence - 1,40 mmol/l) ( $p < 0,0001$  pour les deux comparaisons). À tous les points d'évaluation, les valeurs moyennes de la glycémie plasmatique au cours des 30 semaines étaient plus faibles dans le groupe Suliqua que dans le groupe insuline glargine et le groupe lixisénatide, à la seule exception de la valeur avant petit-déjeuner qui était identique dans le groupe Suliqua et le groupe insuline glargine.

### Remplacement d'une insuline basale

#### *Étude clinique chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous insuline basale*

Au total, 736 patients diabétiques de type 2 ont participé à une étude multicentrique, randomisée, de 30 semaines, contrôlée par un comparateur actif, en ouvert, à 2 bras de traitement, en groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de Suliqua comparativement à l'insuline glargine (100 unités/ml).

Les patients sélectionnés étaient atteints d'un diabète de type 2, étaient traités par une insuline basale depuis au moins 6 mois, par une dose quotidienne stable comprise entre 15 et 40 U en monothérapie ou associée à 1 ou 2 ADO (metformine ou sulfamide hypoglycémiant ou glinide ou inhibiteur du SGLT-2 ou inhibiteur de la DDP-4), avaient un taux d'HbA1c compris entre 7,5 % et 10 % (taux moyen d'HbA1c de 8,5 % à la sélection) et une GAJ inférieure ou égale à 10,0 mmol/l ou 11,1 mmol/l en fonction de leur précédent traitement antidiabétique.

Après la sélection, les patients éligibles ( $n = 1\ 018$ ) sont entrés dans une phase de pré-inclusion (run-in) de 6 semaines au cours de laquelle les patients sont restés sous insuline glargine ou ont été transférés sous insuline glargine, dans le cas où ils étaient traités par une autre insuline basale, et leur dose d'insuline a été titrée ou stabilisée tout en continuant leur traitement par la metformine (si médicament pris antérieurement). Tout autre ADO a été arrêté.

À la fin de la phase de run-in, les patients avec un taux d'HbA1c compris entre 7 et 10 %, avec une GAJ  $\leq 7,77$  mmol/l et une dose quotidienne d'insuline glargine comprise entre 20 et 50 unités, ont été randomisés pour recevoir soit Suliqua ( $n = 367$ ) soit l'insuline glargine ( $n = 369$ ).



Cette population de diabétiques de type 2 présentait les caractéristiques suivantes : L'âge moyen était de 60,0 ans, la majorité (56,3 %) étant âgée de 50 à 64 ans ; 53,3 pourcents étaient des femmes. L'IMC moyen à l'inclusion était de 31,1 kg/m<sup>2</sup>, 57,3 % des patients ayant un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. La durée moyenne du diabète était d'environ 12 ans et la durée moyenne du traitement antérieur par une insuline basale d'environ 3 ans. Au moment de la sélection, 64,4 % des patients recevaient de l'insuline glargine comme insuline basale et 95,0 % recevaient conjointement au moins 1 ADO.

À la semaine 30, Suliqua a fourni une amélioration statistiquement significative du taux d'HbA1c (valeur p < 0,0001) comparativement à l'insuline glargine.

Voir le tableau et la figure ci-dessous pour les autres critères d'évaluation de l'étude.

**Résultats à la semaine 30 – Étude sur des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous insuline basale (population ITTm)**

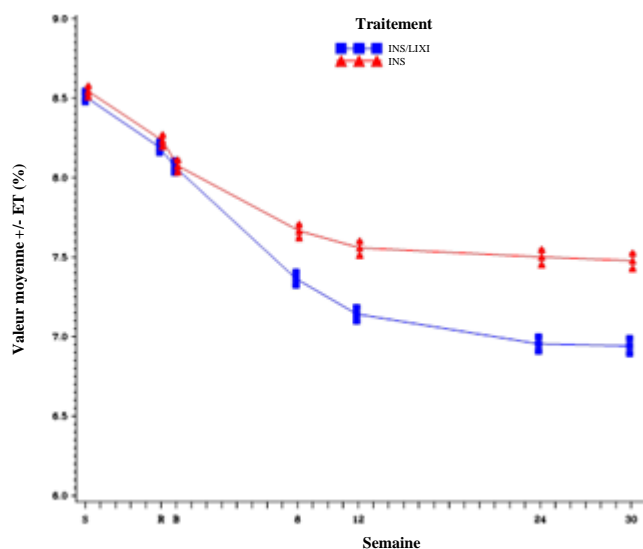
	<b>Suliqua</b>	<b>Insuline glargine</b>
<b>Nombre de patients (ITTm)</b>	366	365
<b>HbA1c (%)</b>		
Inclusion (moyenne ; phase post run-in)	8,1	8,1
Fin de traitement (moyenne)	6,9	7,5
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	-1,1	-0,6
Différence versus insuline glargine [Intervalle de confiance à 95 %] (valeur p)		-0,5 [-0,6, ; -0,4] (<0,0001)
Patients [n (%)] atteignant un taux d'HbA1c < 7 % à la semaine 30*	201 (54,9%)	108 (29,6%)
<b>Glycémie plasmatique à jeun (mmol/l)</b>		
Inclusion (moyenne)	7,33	7,32
Fin d'étude (moyenne)	6,78	6,69
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	-0,35	-0,46
Différence versus insuline glargine [Intervalle de confiance à 95 %]		0,11 (- 0,21 à 0,43)
<b>GPP à 2 heures (mmol/l)*</b>		
Inclusion (moyenne)	14,85	14,97
Fin d'étude (moyenne)	9,91	13,41
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	-4,72	-1,39
Différence MC versus insuline glargine (moyenne) [IC à 95 %]		-3,33 (- 3,89 à - 2,77)
<b>Poids corporel moyen (kg)</b>		
Inclusion (moyenne)	87,8	87,1
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	-0,7	0,7
Comparaison versus insuline glargine [intervalle de confiance à 95 %] (valeur p)		-1,4 [-1,8 à -0,9] (<0,0001)

<b>Nombre de patients (%) atteignant un taux d'HbA1c &lt; 7,0 % sans gain de poids à la semaine 30*</b>	125 (34,2%)	49 (13,4%)
Différence de pourcentage versus insuline glargine [intervalle de confiance à 95 %] (valeur p)	20,8 [15,0 à 26,7] (<0,0001)	
<b>Dose quotidienne d'insuline glargine</b>		
Inclusion (moyenne)	35,0	35,2
Fin (moyenne)	46,7	46,7
Variation MC de la dose d'insuline à la semaine 30 (moyenne)	10,6	10,9

\* Non inclus dans la procédure de test de diminution de la dose par palier prédéfinie

\*\* GPP à 2 heures moins valeur de la glycémie préprandiale

**Figure - Valeur moyenne HbA1c (%) au début de la sélection, à la randomisation et à chaque point d'évaluation (patients ayant terminé l'étude) et à la semaine 30 (LOCF\*) – Population ITTm**



### Études sur les événements cardiovasculaires

La tolérance cardiovasculaire de l'insuline glargine et du lixisénatide a été établie dans les essais cliniques ORIGIN et ELIXA, respectivement. Aucun essai clinique dédié à la tolérance cardiovasculaire n'a été réalisé avec Suliqua.

#### *Insuline glargine*

L'essai ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) était une étude en ouvert, randomisée, réalisée chez 12 537 patients qui comparait LANTUS à un traitement standard en termes de délai de première apparition d'un effet indésirable cardiovasculaire majeur (MACE). Un MACE était défini comme un critère composite comprenant décès d'origine CV, infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal. La durée médiane de suivi de l'étude a été de 6,2 ans. L'incidence des MACE a été identique dans les groupes LANTUS et traitement standard dans l'essai ORIGIN [rapport de risques (IC à 95 %) pour MACE ; 1,02 (0,94, 1,11)].

## *Lixisénatide*

L'étude ELIXA était une étude internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant les événements cliniques cardiovasculaires (CV) d'un traitement par lixisénatide chez des patients diabétiques de type 2 (n = 6 068) ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu. Le critère d'évaluation principal composite de l'efficacité correspondait au délai de première apparition de l'un des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, ou hospitalisation pour un angor instable. La durée médiane de suivi de l'étude a été de 25,8 et 25,7 mois dans le groupe lixisénatide et le groupe placebo, respectivement.

L'incidence du critère principal d'évaluation était identique dans les groupes lixisénatide (13,4 %) et placebo (13,2 %) : le rapport de risque (RR) pour le lixisénatide versus placebo était de 1,017, avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % bilatéral correspondant de 0,886 à 1,168.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Suliqua dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le ratio insuline glargine/lixisénatide n'a pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique de l'insuline glargine et du lixisénatide dans Suliqua.

Après une administration par voie sous-cutanée des associations d'insuline glargine/lixisénatide à des patients présentant un diabète de type 1, il n'a pas été observé de pic marqué d'insuline glargine. L'exposition à l'insuline glargine après administration de l'association insuline glargine/lixisénatide était de 86 à 88 % comparativement à une administration simultanée d'insuline glargine et de lixisénatide injectées séparément. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Après administration par voie sous-cutanée des associations d'insuline glargine/lixisénatide à des patients présentant un diabète de type 1, le  $t_{\max}$  médian du lixisénatide se trouvait dans l'intervalle 2,5 à 3,0 heures. L'ASC était comparable tandis qu'une légère diminution de la  $C_{\max}$  du lixisénatide de 22 à 34 % était observée comparativement à l'administration simultanée de l'insuline glargine et du lixisénatide injectées séparément, ce qui ne devrait pas avoir d'impact sur le plan clinique.

Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la vitesse d'absorption n'a été constatée entre l'administration sous-cutanée de lixisénatide dans l'abdomen, dans la région deltoïde ou dans la cuisse.

### Distribution

La liaison du lixisénatide aux protéines humaines est faible (55 %). Après administration sous-cutanée des associations insuline glargine/lixisénatide, le volume de distribution apparent du lixisénatide ( $V_z/F$ ) est d'environ 100 l. Après administration sous-cutanée des associations insuline glargine/lixisénatide, le volume de distribution apparent de l'insuline glargine ( $V_z/F$ ) est d'environ 1 700 l.

### Biotransformation et élimination

Une étude du métabolisme chez des patients diabétiques qui recevaient de l'insuline glargine en monothérapie indique que l'insuline glargine est rapidement métabolisée au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne B pour donner naissance à deux métabolites actifs, M1 (21A-Gly-insuline) et M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline). Dans le plasma, le principal métabolite circulant est le métabolite M1. Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie indiquent que les effets de l'injection sous-cutanée de l'insuline glargine sont principalement dus à l'exposition au métabolite M1.

En tant que peptide, le lixisénatide est éliminé par filtration glomérulaire puis par réabsorption tubulaire et dégradation métabolique ultérieure, en peptides de plus petite taille et en acides aminés qui sont réintroduits dans le métabolisme des protéines. Après administration de doses multiples à des patients présentant un diabète de type 2, la demi-vie terminale moyenne a été d'environ 3 heures et la clairance apparente moyenne (Cl/F) d'environ 35 l/h.

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft-Gault de 60-90 ml/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 - 60 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine de 15 - 30 ml/min), l'ASC du lixisénatide a été augmentée respectivement de 46 %, 51 % et 87 %.

L'insuline glargine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les insuffisants rénaux, toutefois, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison du métabolisme réduit de l'insuline.

#### Insuffisance hépatique

Comme le lixisénatide est éliminé principalement par le rein, aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance hépatique aiguë ou chronique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique du lixisénatide.

L'insuline glargine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Chez les insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une diminution de la gluconeogenèse et de la diminution du métabolisme de l'insuline.

#### Âge, origine ethnique, sexe et poids corporel

##### Insuline glargine

L'effet de l'âge, de l'origine ethnique, et du sexe sur la pharmacocinétique de l'insuline glargine n'a pas été évalué. Dans des études cliniques contrôlées réalisées chez des adultes avec l'insuline glargine (100 unités/ml), les analyses de sous-groupes selon l'âge, l'origine ethnique et le sexe n'ont montré aucune différence, en termes de tolérance et d'efficacité.

##### Lixisénatide

L'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lixisénatide. Dans une étude pharmacocinétique réalisée chez des sujets âgés non diabétiques, l'administration de 20 µg de lixisénatide a entraîné une augmentation moyenne de 29 % de l'ASC du lixisénatide dans la population de sujets âgés (11 sujets âgés de 65 à 74 ans et 7 sujets âgés de 75 ans et plus) comparativement à 18 sujets de 18 à 45 ans, ce résultat étant probablement lié à une fonction rénale diminuée dans le groupe le plus âgé.

L'origine ethnique n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lixisénatide d'après les résultats d'études pharmacocinétiques réalisées chez des sujets caucasiens, japonais et chinois.

Le sexe n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lixisénatide.

Le poids corporel n'a aucun effet cliniquement significatif sur l'ASC du lixisénatide.

### Immunogénicité

En présence d'anticorps anti-lixisénatide, l'exposition au lixisénatide et la variabilité de l'exposition sont considérablement augmentées, quelle que soit la dose.

### *Population pédiatrique*

Aucune étude n'a été réalisée avec Suliqua chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée avec l'association d'insuline glargine et de lixisénatide pour évaluer la toxicité en administration répétée, la cancérogénèse, la génotoxicité, ou la toxicité sur la reproduction.

### *Insuline glargine*

Les données non cliniques de l'insuline glargine 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.

### *Lixisénatide*

Dans des études de carcinogénicité par voie sous-cutanée sur deux ans, des tumeurs de la thyroïde à cellules C non létales ont été observées chez les rats et les souris et sont considérées comme étant provoquées par un mécanisme non génotoxique médié par les récepteurs du GLP-1 auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. Des hyperplasies et des adénomes des cellules C ont été observés à toutes les posologies chez le rat et la dose sans effet indésirable observé n'a pas pu être définie. Chez la souris, ces effets sont survenus pour un taux d'exposition 9,3 fois supérieur à celui de l'homme à la dose thérapeutique. Aucune tumeur à cellules C n'a été observée chez la souris et les tumeurs à cellules C ont été observées chez le rat pour un taux d'exposition d'environ 900 fois celui de l'homme à la dose thérapeutique.

Dans une étude de carcinogénicité par voie sous-cutanée de deux ans chez la souris, 3 cas d'adénocarcinome de l'endomètre ont été observés dans le groupe de la dose intermédiaire, l'augmentation étant statistiquement significative, correspondant à un ratio d'exposition de 97. Aucun effet associé au traitement n'a été mis en évidence.

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité des rats mâles et femelles. Des lésions testiculaires et épидидymaires réversibles ont été observées chez le chien traité par le lixisénatide. Aucun effet associé au traitement sur la spermatogenèse n'a été observé chez les hommes sains.

Au cours des études sur le développement embryo-fœtal, des malformations, des retards de croissance, des retards d'ossification et des effets sur le squelette ont été observés chez le rat à toutes les posologies (pour un taux d'exposition 5 fois supérieur à celui de l'homme) et chez le lapin à des doses élevées (pour un taux d'exposition 32 fois supérieur à celui de l'homme) de lixisénatide. Dans les deux espèces, une légère toxicité maternelle a été observée, consistant en une consommation alimentaire faible et une réduction du poids corporel. La croissance néo-natale a été réduite chez les rats mâles exposés à des doses élevées de lixisénatide en fin de gestation et pendant la lactation, et une légère augmentation de la mortalité des petits a été observée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Glycérol (85 %)  
Méthionine  
Métacrésol  
Chlorure de zinc  
Acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois.

Durée de conservation après première utilisation du stylo : 14 jours

#### Pour les stylos en cours d'utilisation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Ne pas conserver avec l'aiguille fixée sur le stylo.

Conserver le stylo à l'abri d'une source directe de chaleur ou de lumière. Remettre le capuchon sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

#### Stylos non utilisés

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

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

Conserver le stylo pré-rempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du stylo en cours d'utilisation, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Cartouche en verre incolore de type I, avec un piston noir (caoutchouc bromobutyle), une membrane fixée par un anneau en aluminium serti avec joints laminés (caoutchouc de bromobutyle du côté du médicament et polyisoprène à l'extérieur) contenant 3 ml de solution. Chaque cartouche est assemblée dans un stylo injecteur jetable.

Les aiguilles ne sont pas fournies dans la boîte.

Boîtes de 3, 5 et 10 stylos pré-remplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant la première utilisation, le stylo doit être sorti du réfrigérateur et conservé à température ambiante pendant 1 à 2 heures.

La cartouche doit être examinée avant emploi. Elle doit être utilisée seulement si la solution est limpide, incolore, sans particules solides visibles et a la fluidité de l'eau. Comme Suliqua est une solution, il n'est pas nécessaire de la remettre en suspension avant l'emploi.

Suliqua ne doit ni être mélangé avec une autre insuline ni être dilué. Le mélange ou la dilution peut changer sa durée/son profil d'action et le mélange peut provoquer une précipitation.

Avant chaque utilisation, une aiguille neuve doit toujours être fixée. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Dans le cas où l'aiguille est bloquée, les patients doivent suivre les instructions données dans le Mode d'emploi inclus dans la notice.

Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et doivent être jetés de manière appropriée. Pour éviter l'éventuelle transmission d'une maladie, chaque stylo ne doit être utilisé que par un seul patient.

L'étiquette doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre Suliqua et d'autres antidiabétiques injectables, notamment entre les 2 différents stylos de Suliqua (voir rubrique 4.4).

Avant d'utiliser Suliqua, le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu soigneusement.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
France

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1157/001  
EU/1/16/1157/002  
EU/1/16/1157/003  
EU/1/16/1157/004  
EU/1/16/1157/005  
EU/1/16/1157/006

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

Date de renouvellement: 11/1/2017

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

13/09/2018

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