

Suliqua 100 unités/ml + 33 microgrammes/ml
Suliqua 100 unités/ml + 50 microgrammes/ml
Solution injectable en stylo pré-rempli

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Principes actifs : ***Suliqua 100 unités/ml +33 microgrammes/ml***. Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline glargine*et 100 microgrammes de lixiséatide dans 3ml de solution. Chaque millilitre de solution injectable contient 100 unités d'insuline glargine et 33 microgrammes de lixiséatide. Chaque unité de Suliqua contient 1 unité d'insuline glargine et 0,33 microgramme de lixiséatide. *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. **Liste des excipients** : Glycérol (85 %), Méthionine, Métacrésol, Chlorure de zinc, Acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH), Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), Eau pour préparations injectables. **Excipient(s) à effet notoire** : Chaque dose contient 2,7 milligrammes de métacrésol. ***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 lixiséatide dans 3ml de solution. Chaque millilitre de solution injectable contient 100 unités d'insuline glargine et 50 microgrammes de lixiséatide. Chaque unité de Suliqua contient 1 unité d'insuline glargine et 0,5 microgramme de lixiséatide. *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. **Liste des excipients** : Glycérol (85 %), Méthionine, Métacrésol, Chlorure de zinc, Acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH), Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), Eau pour préparations injectables. **Excipient(s) à effet notoire** : Chaque dose contient 2,7 milligrammes de métacrésol. **FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION** : Solution injectable en stylo pré-rempli (*SoloStar*). Solution limpide, incolore. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Suliqua est indiqué chez l'adulte dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique et en association à la metformine avec ou sans inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Pour les résultats des études concernant les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, (cf. mises en garde spéciales et précautions d'emploi et propriétés pharmacodynamiques). **Posologie et mode d'administration** : Suliqua est disponible sous la forme de deux stylos pré-remplis, offrant différentes options posologiques ex. stylo Suliqua (10-40), stylo Suliqua (30-60) respectivement. La différenciation entre les dosages des stylos est basée sur le choix de doses proposé par le stylo : - Suliqua 100 unités/ml+33 microgrammes/ml en stylo pré-rempli permet l'administration de 30 à 60 unités d'insuline glargine associées à 10 à 20 microgrammes de lixiséatide (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 sont mentionnés sur la prescription (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **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 lixiséatide est augmentée ou diminuée parallèlement à la dose d'insuline glargine et dépend également du stylo utilisé. **Dose initiale de Suliqua** : Le traitement par une insuline basale, un agoniste du récepteur du peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) ou par un antidiabétique oral autre que la metformine et les inhibiteurs de SGLT2 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		
		Patients insulino-naïfs (Traitement antidiabétique oral ou agoniste du récepteur du GLP-1)	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 lixisenatide

Les patients nécessitant moins de 20 unités d'insuline glargine peuvent être considérés comme patients naïfs d'insuline. **** 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 (Cf. Propriétés pharmacodynamiques). 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 (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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Omission de dose :** Si une dose de Suliqua est oubliée, il est conseillé d'injecter dans l'heure précédant le repas suivant. **Populations particulières :** Sujets âgés : 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 ≥ 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 (Cf. Propriétés pharmacocinétiques). 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 diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (Cf. mises en gardes et précautions d'emploi et effets indésirables). 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 (Cf. Précautions particulières d'élimination et de manipulation). 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Contre-indications** : Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **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 enregistrés. **Diabète de type 1** : Suliqua ne doit pas être utilisé chez des patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. **Rotation des sites 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. **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie a été l'effet indésirable observé le plus fréquemment rapporté au cours d'un traitement par Suliqua (Cf. Effets indésirables). 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 (Cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions) ; - 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 (Cf. Posologie et mode d'administration). **Pancréatite aiguë** : L'utilisation d'agonistes du récepteur du 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 (Cf. Effets indésirables). 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 (Cf. Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques). **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 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions). **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. **Médicaments anti-diabétiques non étudiés en association avec Suliqua** : Suliqua n'a pas été étudié en association avec les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), les sulfamides hypoglycémifiants, les glinides et la pioglitazone. **Voyage** : Pour éviter des erreurs posologiques et un éventuel surdosage lors de changement de fuseaux horaires, les patients doivent prendre conseil auprès de leur médecin avec de voyager. **Excipients** : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Ce médicament contient du métacrésol, qui peut provoquer des réactions allergiques. **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 oestrogènes 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 adrénergique peuvent être atténués, voire absents. **Interactions pharmacocinétiques** : Le lixisénatide est un peptide et n'est pas métabolisé par le cytochrome P450. Dans les études *in vitro*, le lixisénatide 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 lixisénatide 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 lixisénatide. Ces médicaments doivent être administrés selon un schéma standardisé en fonction de la prise du lixisénatide. 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 lixisénatide 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 lixisénatide. 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 lixisénatide.

Paracétamol : Le paracétamol a été utilisé comme modèle médicamenteux afin d'évaluer l'effet du lixisénatide 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 lixisénatide). Lorsqu'il a été administré 1 heure ou 4 heures après 10 microgrammes de lixisénatide, 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 lixisénatide. 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 lixisénatide 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 lixisénatide 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 avant ou 4 heures après le lixisénatide 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 lixisénatide 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 lixisénatide 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 lixisénatide. **Warfarine et autres dérivés coumariniques** : Après administration concomitante de 25 mg de warfarine et administration répétée de 20 microgrammes de lixisénatide, 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 lixisénatide ; 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 lixisénatide. **Digoxine** : Après administration concomitante de 20 microgrammes de lixisénatide 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 lixisénatide. **Ramipril** : Après administration concomitante de 20 microgrammes de lixisénatide 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 lixisénatide. **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 lixisénatide. 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 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 ou peu 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 (Cf. Données de sécurité préclinique). Suliqua n'est pas recommandé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. **Allaitement** : On ne sait pas si l'insuline glargine ou le lixisénatide est excrété dans le lait maternel. Un risque chez le nouveau-né/nourisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu lors de la prise de Suliqua. **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. **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.

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 : $< 1/10\ 000$ fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 1 : Réactions indésirables rapportées

Classe de système d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
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 Diarrhées Vomissements	Dyspepsie Douleurs abdominales	Retard de la vidange gastrique	
Affections hépatobiliaires			Lithiase biliaire Cholécystite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Amyloïdose cutanée Lipodystrophie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection	Fatigue		
---	--	-------------------------------	---------	--	--

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***. **Tableau 2 : Effets indésirables hypoglycémiques symptomatiques documentés ou sévères :**

	Patients insulino naïfs			Remplacement d'une insuline basale		Remplacement d'un agoniste du récepteur du GLP-1***	
	Suliqua	Insuline glargine	Lixisenatide	Suliqua	Insuline glargine	Suliqua	Agoniste du récepteur du GLP-1***
N	469	467	233	365	365	255	256
Hypoglycémie symptomatique documentée*							
Patients avec événement, n (%)	120 (25.6 %)	110 (23.6 %)	15 (6.4%)	146 (40.0)	155 (42.5)	71 (27.8%)	6 (2.3%)
Événements par patient-année, n	1.44	1.22	0.34	3.03	4.22	1.54	0.08
Severe hypoglycaemia**							
Événements par patient-année, n	0	<0.01	0	0.02	<0.01	<0.01	0

* 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.*** Liraglutide, exenatide (deux fois par jour) ou à libération prolongée, dulaglutide ou albiglutide. 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. **Immuno-génicité :** L'administration de Suliqua peut être responsable de la formation d'anticorps anti-insuline glargine et/ou anti-lixisénatide. 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. **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 (Cf. mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **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 le système national de déclaration. **Surdosage :** Une hypoglycémie et des effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir en cas d'administration d'une dose de Suliqua 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 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. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** **Classe pharmacothérapeutique :** insuline glargine et lixisénatide. **Code ATC :** A10AE54. **Mécanisme d'action :** Suliqua 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. Le récepteur du GLP-1 est la cible du GLP-1 natif, une hormone incréatine 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 préservée. Une injection préprandiale 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 trois 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 , - Remplacement d'un agoniste du récepteur du GLP-1. Dans chacune des études cliniques contrôlées 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 (Cf. Effets indésirables). 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), (Cf. Posologie et mode d'administration) 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 la metformine [insulino-naïf] : *Étude clinique chez des patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés sous traitement antidiabétique oral 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

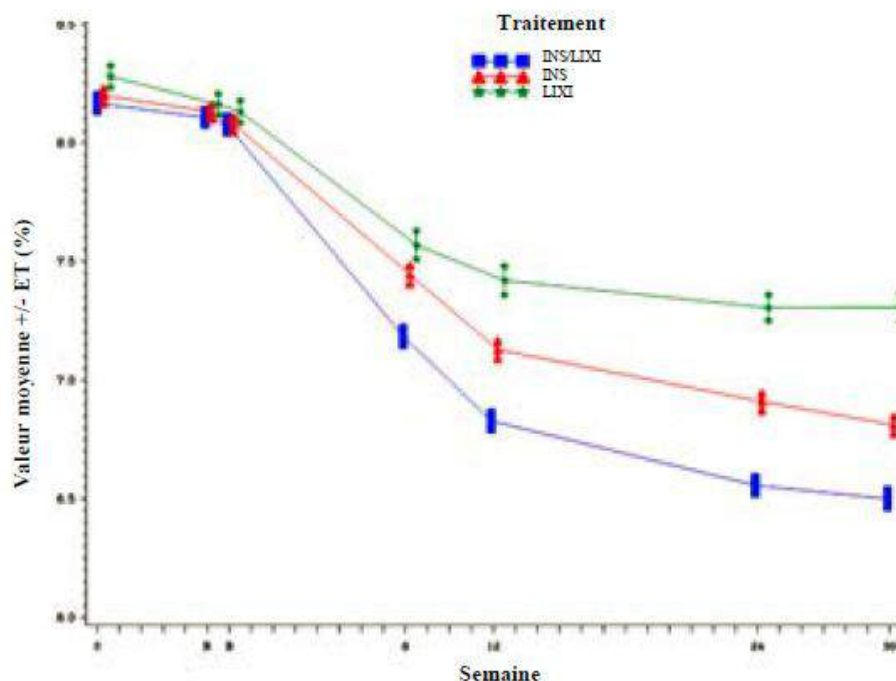
comparativement à chaque composant utilisé en monothérapie, l'insuline glargine (100 unités/ml) et le lixisénatide (20 microgrammes). Les patients diabétiques de type 2, traités par la metformine seule ou la metformine et un second ADO qui pouvait être un sulfamide hypoglycémiant ou un glinide ou un 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/m², 63,4 % des patients ayant un IMC ≥ 30 kg/m². 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. **Tableau 3: Résultats à 30 semaines – Étude clinique portant sur l'association à la metformine (population en ITTm)**

	Suliqua	Insuline glargine	Lixisénatide
Nombre de patients (ITTm)	468	466	233
HbA1c (%)			
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 ; 60.2] (<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%)

Glycémie plasmatique à jeun (mmol/l)			
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) [Intervalle de Confiance à 95 %] (valeur p)		-0,19 [-0,420 à 0,038] (0,1017)	
Différence MC versus lixisénatide (moyenne) [Intervalle de Confiance à 95 %] (valeur p)			-1,96 [-2,246 à -1,682] (<0.0001)
GPP à 2 heures (mmol/l)*			
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) [Intervalle de Confiance à 95 %]		-2,38 (-2,79 à -1,96)	
Différence MC versus lixisénatide (moyenne) [Intervalle de Confiance à 95 %]			-1,10 (-1,63 à -0,57)
Poids corporel moyen (kg)			
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 [IC à 95 %] (valeur p)		-1,4 [-1,9 à -0,9] ($<0,0001$)	
Comparaison versus lixisénatide [IC à 95 %]*			2,01 [1,4 à 2,6]
Nombre de patients (%) atteignant un taux d'HbA1c < 7 % sans gain de poids à la semaine 30*	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 %]			15,2 [8,1 à 22,4]

(valeur p)*			
Dose quotidienne d'insuline glargine			
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 1: Valeur moyenne d'HbA1c (%) par visite pendant la période de traitement randomisée de 30 semaines– 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.

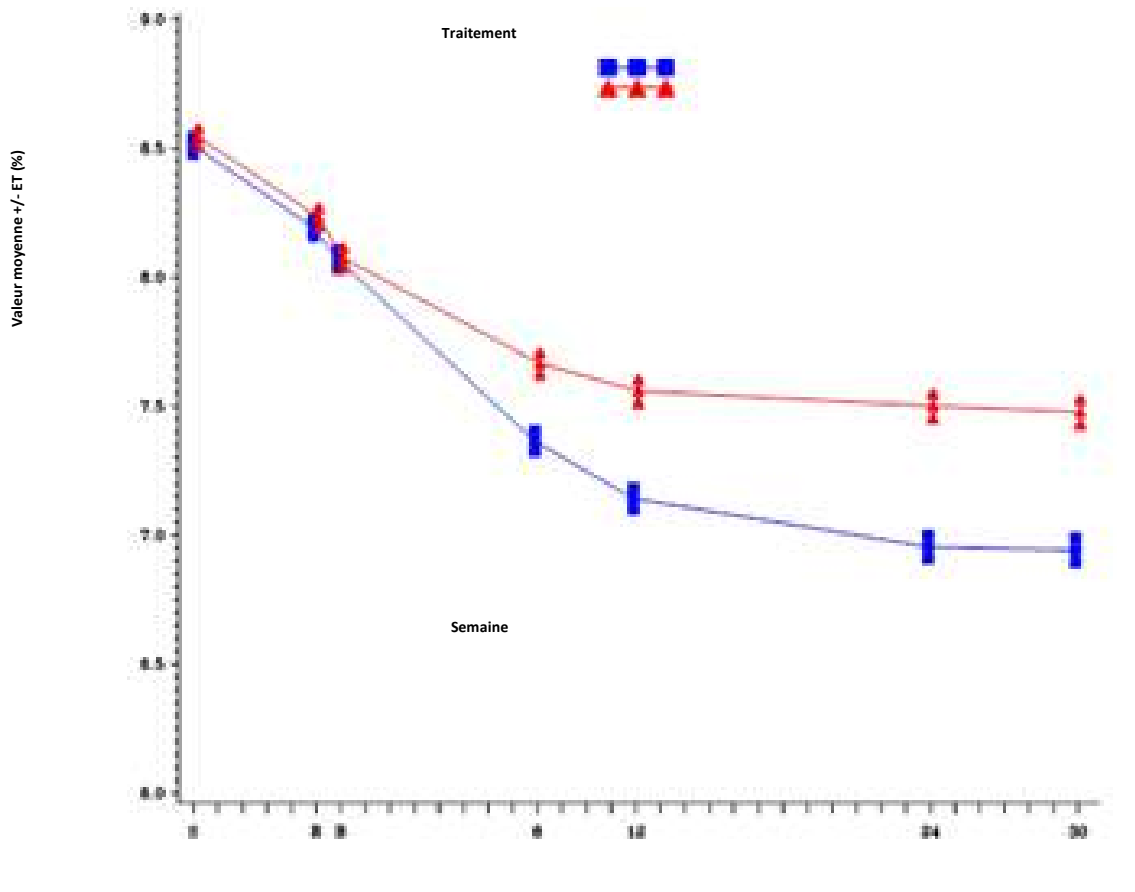
Remplacement d'une insuline basale : Étude clinique chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous insuline basale : Au total, 736 patients diabétiques de type 2 ont participé à une étude multicentrique, randomisée, de 30 semaines, contrôlée par un comparateur actif, en ouvert, 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 ≤ 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/m², 57,3 % des patients ayant un IMC ≥ 30 kg/m². 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. **Tableau 4 : Résultats à la semaine 30 – Étude sur des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous insuline basale (population ITTm)**

	Suliqua	Insuline glargine
Nombre de patients (ITTm)	366	365
HbA1c (%)		
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%)
Glycémie plasmatique à jeun (mmol)		
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)	
GPP à 2 heures (mmol/l)*		
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) [Intervalle de Confiance à 95%]	-3,33 (- 3,89 à - 2,77)	
Poids corporel moyen (kg)		
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] ($<0,0001$)	
Nombre de patients (%) atteignant un taux d'HbA1c < 7,0 % sans gain de poids à la semaine 30*	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] ($<0,0001$)	
Dose quotidienne d'insuline glargine		
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 2 :- Valeur moyenne d'HbA1c (%) par visite pendant la période de traitement randomisée de 30 semaines - Population ITTm**



Remplacement d'un agoniste du récepteur du GLP-1 : Étude clinique chez des patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par un agoniste du récepteur du GLP-1 : L'efficacité et la sécurité de Suliqua comparé à un traitement par agoniste du récepteur du GLP-1 inchangé avant l'essai ont été étudiées dans un essai ouvert, randomisé de 26 semaines. L'essai a inclus 514 patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c allant de [7 à 9] % inclus), traités pendant au moins 4 mois par liraglutide ou exenatide ou pendant au moins 6 mois par dulaglutide, albiglutide ou exenatide à libération prolongée, tous à la dose maximale tolérée, et par de la metformine seule ou en association avec de la pioglitazone, un inhibiteur du SGLT-2 ou les deux. Les patients éligibles ont été randomisés soit pour recevoir Suliqua, soit pour continuer leur agoniste du récepteur du GLP-1 précédent, les deux en plus de leur traitement antidiabétique oral. A la sélection, 59,7 % des sujets ont reçu un agoniste du récepteur du GLP-1 une ou deux fois par jour et 40,3 % ont reçu un agoniste du récepteur du GLP-1 une fois par semaine. A la sélection, 6,6 % des sujets ont reçu de la pioglitazone et 10,1 % un inhibiteur du SGLT-2 en association avec la metformine. La population étudiée présentait les caractéristiques suivantes : l'âge moyen était de 59,6 ans, 52,5 % des sujets étaient des hommes. La durée moyenne du diabète était de 11 ans, la durée moyenne du traitement précédent par agoniste du récepteur du GLP-1 était de 1,9 ans, l'IMC moyen était d'environ 32,9 kg/m², le DFGe moyen était de 87,3 ml/min/1,73 m² et 90,7 % des patients avaient un DFGe ≥ 60 ml/min. À la semaine 26, Suliqua a montré une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c (p < 0,0001). Une analyse pré définie par sous-groupe d'agonistes du récepteur du GLP-1 (formulation une/deux fois par jour ou par semaine) utilisés à l'inclusion a montré que la variation de l'HbA1c à la semaine 26 était similaire pour chaque sous-groupe et conforme à l'analyse principale pour l'ensemble de la population. La dose quotidienne moyenne de

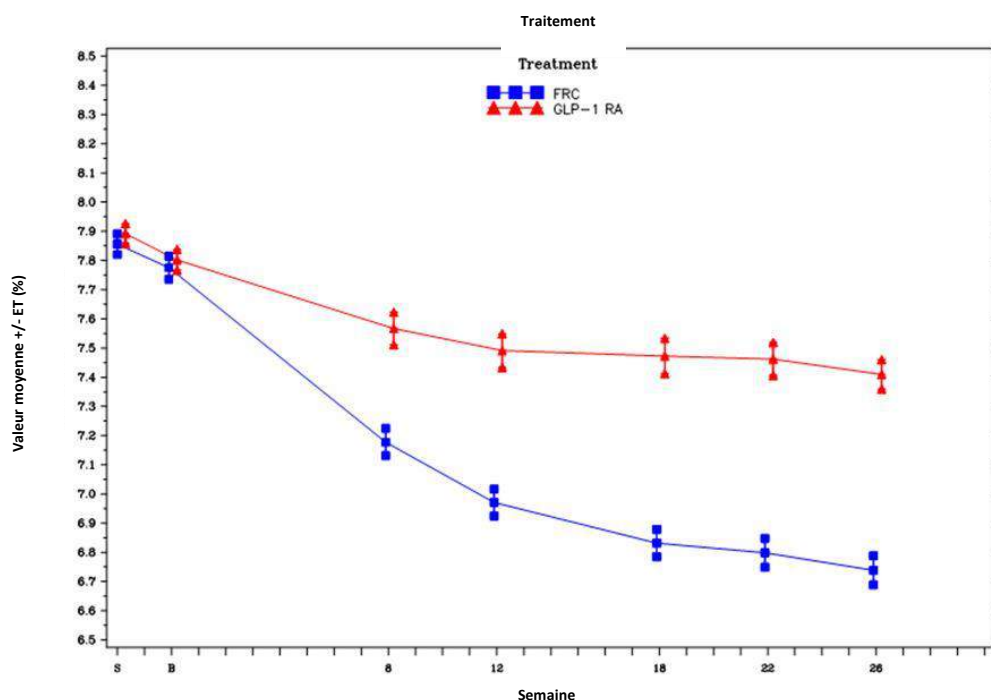
Suliqua à la semaine 26 était de 43,5 unités. Voir le tableau et la figure ci-dessous pour les autres critères d'évaluation de l'étude. **Tableau 5 : Résultats à la semaine 26 – Etude sur des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous agoniste du récepteur du GLP-1 - population ITTm**

	Suliqua	Agoniste du récepteur du GLP1
Nombre de patients (mITT)	252	253
HbA1c (%)		
Inclusion (moyenne ; phase post run-in)	7.8	7.8
Fin de traitement (moyenne)	6.7	7.4
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	-1.0	-0.4
Différence versus agoniste du récepteur du GLP-1 [Intervalle de Confiance à 95%] (valeur p)	-0.6 [-0.8, -0.5] (<0.0001)	
Patients [n (%)] atteignant un taux d'HbA1c <7% à la semaine 26	156 (61.9%)	65 (25.7%)
Différence de pourcentage (Intervalle de Confiance à 95%) vs agoniste du récepteur du GLP-1	36.1% (28.1% to 44.0%)	
Valeur p	$<.0001$	
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)		
Inclusion (moyenne)	9.06	9.45
Fin de traitement (moyenne)	6.86	8.66
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	-2.28	-0.60
Différence versus agoniste du récepteur du GLP-1 [Intervalle de Confiance à 95%] (p-value)	-1.67 (-2.00 to -1.34) (<0.0001)	
GPP à 2 heures (mmol/L)*		
Inclusion (moyenne)	13.60	13.78
Fin de traitement (moyenne)	9.68	12.59
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	-4.0	-1.11

Différence MC versus agoniste du récepteur du GLP-1 (moyenne) [Intervalle de Confiance à 95%] (valeur p)	-2.9 (-3.42 to -2.28) (<0.0001)	
Poids corporel moyen (kg)		
Inclusion (moyenne)	93.01	95.49
Variation MC par rapport à l'inclusion (moyenne)	1.89	-1.14
Comparaison versus agoniste du récepteur de GLP-1 [Intervalle de Confiance à 95%] (valeur p)	-3.03 (2.417 to 3.643) (<0.0001)	

* Liraglutide, exenatide ou à libération prolongée, dulaglutide ou albiglutide.

GPP à 2 heures moins valeur de la glycémie préprandiale. **Figure 3: Valeur Moyenne d'HbA1c (%) par visite pendant la période de traitement randomisée de 26 semaines - Population ITTm.



Utilisation concomitante de Suliqua avec des inhibiteurs de SGLT-2 (SGLT2i) :
L'utilisation concomitante de Suliqua et de SGLT2i est soutenue par des analyses de sous-groupes provenant de trois essais cliniques randomisés de phase 3 (119 patients fuisous l'association insuline glargine/lixisenatide à ratio fixe (ARF) qui ont également reçu un SGLT2i). Une étude menée en Europe et en Amérique du Nord a inclus les données de 26 patients (10,1 %) qui ont reçu simultanément de l'insuline glargine/lixisenatide ARF, de la metformine et un SGLT2i. Deux autres études de phase 3 du programme de développement clinique japonais, réalisées chez des patients n'ayant pas atteint un contrôle glycémique suffisant sous ADO,

ont fourni des données pour 59 patients (22,7%) et 34 patients (21,1%), respectivement, qui ont reçu en même temps un SGLT2i et de l'insuline glargine/lixisénatide ARF. Les données de ces 3 études montrent que l'initiation de Suliqua chez les patients insuffisamment contrôlés avec un traitement incluant un SGLT2i conduit à une amélioration du taux d'HbA1c par rapport aux comparateurs (insuline glargine, lixisénatide, liraglutide, exenatide ou à libération prolongée, dilaglutide ou albiglutide). Il n'y avait pas de risque accru d'hypoglycémie et aucune différence pertinente concernant le profil de sécurité global chez les utilisateurs de SGLT2i en comparaison aux non-utilisateurs.

Etudes 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 l'insuline glargine 100 unités 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 cardiovasculaire 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 insuline glargine 100 unités 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 (Cf. Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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 Cmax 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 : Après administration sous-cutanée des associations insuline glargine/lixisénatide, le volume de distribution apparent de l'insuline glargine (V_z/F) est d'environ 1700 L. 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.

Biotransformation : 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.

Élimination : Après administration sous-cutanée des associations insuline glargine/lixisénatide, la clairance apparente moyenne (CL/F) d'insuline glargine a été d'environ 120 L/h. Après administration de doses multiples de lixisénatide 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. **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 épididymaires 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-foetal, 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. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :** **Incompatibilités :** En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation :** Avant première utilisation. 3 ans. Après première utilisation : 28 jours. Après première utilisation : À conserver à une température ne dépassant pas 25 °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. **Précautions particulières de conservation :** 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 après première ouverture du médicament (Cf. durée de conservation). **Nature du conditionnement primaire :** 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 et 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination et manipulation :** Avant la première utilisation, le stylo doit être sorti du réfrigérateur et conservé à une température ne dépassant pas 25°C 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. Les aiguilles ne sont pas fournies dans la boîte. 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Avant d'utiliser Suliqua, le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu soigneusement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. Pour toute information complémentaire, s'adresser aux laboratoires sanofi-aventis Maroc, Route de Rabat R.P.1, Aïn Sebaâ, Casablanca. 20250 Casablanca. pharmacovigilance.maroc@sanofi.com / Tel standard : +212 (0)5 22 66 90 00.

Date de révision : 04/2024