

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS

Pr ADLYXINE<sup>MC</sup>

Lixisénatide pour injection

0,05 mg par mL (10 µg/dose)

0,1 mg par mL (20 µg/dose)

Solution injectable dans un stylo prérempli

Code ATC : A10BJ03

Analogue du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1)

sanofi-aventis Canada Inc.  
2905, place Louis-R.-Renaud  
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de rédaction :  
23 mai 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 193862

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	28
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>30</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	30
ESSAIS CLINIQUES .....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	45
TOXICOLOGIE .....	45
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>50</b>
<b>MODE D’EMPLOI – Trousse de départ.....</b>	<b>57</b>
<b>MODE D’EMPLOI – Stylo de 10 µg.....</b>	<b>67</b>
<b>MODE D’EMPLOI – Stylo de 20 µg.....</b>	<b>77</b>

# Pr ADLYXINE<sup>MC</sup>

lixisénatide

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution injectable dans un stylo prérempli : 10 µg/dose (0,05 mg/mL) 20 µg/dose (0,1 mg/mL)	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ADLYXINE (lixisénatide pour injection) est indiqué comme complément à un régime alimentaire et à un programme d'exercice afin d'obtenir une maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2, en association avec :

- la metformine;
- une sulfonylurée (seule ou en association avec la metformine);
- la pioglitazone (seule ou en association avec la metformine);
- une insuline basale (seule ou en association avec la metformine)

lorsque les traitements énumérés ci-dessus ne procurent pas une maîtrise adéquate de la glycémie (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

#### **Restrictions à l'utilisation**

ADLYXINE n'a pas été étudié en association avec l'insuline à courte durée d'action.

ADLYXINE ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ni pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** ADLYXINE doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus, car une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut pas être écartée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'ADLYXINE chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'emploi d'ADLYXINE n'est pas indiqué chez les enfants.

## **CONTRE-INDICATIONS**

ADLYXINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie. Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, sont survenues lors de la prise d'ADLYXINE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

ADLYXINE ne doit pas être administré par injection intraveineuse ni intramusculaire.

Les stylos ADLYXINE ne doivent pas être partagés entre patients, même si l'aiguille a été changée.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

#### **Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde**

L'administration de lixisénatide à des souris et à des rats pendant 2 ans a entraîné l'apparition de néoplasies des cellules C de la thyroïde. Les carcinomes des cellules C n'ont été observés que chez le rat à des taux d'exposition générale au lixisénatide équivalant à  $\geq 35$  fois l'exposition chez l'humain, alors qu'une incidence accrue d'hyperplasie et d'adénomes des cellules C a été observée à une exposition  $> 128$  fois supérieure chez la souris et  $\geq 9$  fois supérieure chez le rat. La concentration sans effet n'a pas été précisée chez le rat (voir PARTIE II : TOXICOLOGIE).

D'autres agonistes du récepteur du GLP-1 ont été associés à la survenue de tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes ou carcinomes) chez des rats et des souris à des valeurs d'exposition pertinentes sur le plan clinique. La portée de ces résultats pour l'humain n'a pas encore été déterminée. Jusqu'à ce que l'on dispose de plus de données à long terme chez l'humain, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration aux patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou chez les patients atteints d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2).

### **Appareil cardiovasculaire**

#### **Augmentation de la fréquence cardiaque**

ADLYXINE a causé une augmentation de la fréquence cardiaque lors des essais cliniques réalisés chez des sujets en bonne santé qui ont fait l'objet d'une surveillance électrocardiographique en série, ainsi que chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ont

été soumis à une surveillance ambulatoire de la fréquence cardiaque sur 24 heures (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique). La prudence est de mise chez les patients qui sont atteints d'affections cardiaques pouvant être aggravées par une accélération de la fréquence cardiaque, comme la tachyarythmie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Allongement de l'intervalle PR**

ADLYXINE cause un allongement de l'intervalle PR à l'électrocardiographie (ECG) (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique). Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des anomalies de la conduction préexistantes (p. ex., bloc auriculo-ventriculaire du premier degré marqué ou bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré) ou encore des antécédents de perturbations du rythme cardiaque (p. ex., tachyarythmie).

Le médecin doit conseiller son patient sur la nature des variations électrocardiographiques que ce médicament peut causer et leurs conséquences, les maladies et les troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, les symptômes évocateurs d'une arythmie, les mesures de prise en charge du risque et toute autre considération pertinente concernant l'utilisation de ce médicament (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Hypoglycémie**

*Emploi en association avec une sulfonylurée ou une insuline basale* : Les patients recevant ADLYXINE en association avec une sulfonylurée ou une insuline basale peuvent être exposés à un risque accru d'hypoglycémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Une diminution de la dose de la sulfonylurée ou de l'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **Appareil digestif**

##### **Patients atteints d'une maladie gastro-intestinale grave**

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 (peptide-1 apparenté au glucagon), y compris ADLYXINE, est couramment associée à des effets indésirables gastro-intestinaux comprenant les nausées, les vomissements et la diarrhée. L'emploi d'ADLYXINE n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale grave, y compris la gastroparésie, des antécédents d'intervention chirurgicale gastrique ou une maladie inflammatoire de l'intestin; l'utilisation d'ADLYXINE n'est donc pas recommandée chez ces patients.

ADLYXINE peut ralentir la vidange gastrique, ce qui peut réduire la vitesse d'absorption des médicaments administrés par voie orale (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

#### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

## **Pancréatite**

**Des cas de pancréatite aiguë ont été observés chez des patients traités par des agonistes du récepteur du GLP-1, y compris des cas mortels et non mortels de pancréatite hémorragique ou nécrosante, et des cas de pancréatite sont survenus chez des patients traités par ADLYXINE au cours d'essais cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë, comme une douleur abdominale intense et persistante, irradiant parfois au dos, accompagnée ou non de vomissements. Si on soupçonne une pancréatite, la prise d'ADLYXINE doit être interrompue et une prise en charge appropriée doit être amorcée sans tarder. Si la pancréatite est confirmée, le traitement par ADLYXINE ne doit pas être repris. Il convient d'envisager l'emploi d'autres antidiabétiques chez les patients ayant des antécédents de pancréatite et chez ceux qui présentent d'autres facteurs de risque de pancréatite (p. ex., calculs biliaires, alcoolisme ou hypertriglycéridémie).**

## **Système immunitaire**

### **Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité graves**

ADLYXINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un de ses composants (voir CONTRE-INDICATIONS).

Au cours des essais cliniques, des cas d'anaphylaxie reconnus comme étant liés à ADLYXINE ont été observés. D'autres réactions d'hypersensibilité graves, dont l'œdème de Quincke, se sont également produites (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, le patient doit cesser la prise d'ADLYXINE et consulter immédiatement un médecin.

Les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke lors de l'utilisation d'un autre agoniste du récepteur du GLP-1 doivent être informés du risque de réactions allergiques et faire l'objet d'une surveillance étroite de celles-ci, car on ignore si ces patients seront prédisposés à l'apparition d'une anaphylaxie lors de l'emploi d'ADLYXINE.

### **Immunogénicité**

Après le traitement par ADLYXINE, il peut arriver que les patients développent des anticorps dirigés contre le lixisénatide. Une analyse des données groupées obtenues auprès de patients traités par le lixisénatide a révélé que 70 % d'entre eux présentaient des anticorps anti-lixisénatide à la semaine 24 (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La fréquence des réactions allergiques et des réactions au site d'injection était plus élevée chez les patients qui présentaient des résultats positifs quant aux anticorps. Une réponse glycémique atténuée a été observée dans le sous-ensemble de patients ayant les plus fortes concentrations d'anticorps (> 100 nmol/L).

Si un patient traité par ADLYXINE a encore plus de difficulté à maîtriser sa glycémie ou s'il n'arrive pas à obtenir la maîtrise glycémique souhaitée, s'il présente des réactions importantes au site d'injection ou encore si une réaction allergique survient, un traitement par un autre agent

antidiabétique doit être envisagé.

### **Fonction rénale**

L'expérience clinique obtenue avec ADLYXINE chez les patients présentant une insuffisance rénale grave est très limitée, et on ne possède aucune expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou soumis à la dialyse. Par conséquent, l'utilisation d'ADLYXINE n'est pas recommandée chez ces patients.

Des cas de lésions rénales aiguës et d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique pouvant parfois nécessiter une hémodialyse ou une transplantation rénale ont été signalés chez des patients traités par des agonistes du récepteur du GLP-1 après la commercialisation des médicaments (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation). Certains de ces effets ont été signalés chez des patients sans maladie rénale sous-jacente connue. Certains des effets signalés ont eu lieu chez des patients qui avaient éprouvé des nausées, des vomissements ou une diarrhée, accompagnés ou non d'une déshydratation.

Comme le traitement par ADLYXINE peut provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée accompagnés d'une hypovolémie transitoire, qui peuvent altérer la fonction rénale, il convient de surveiller la fonction rénale lors de l'instauration d'ADLYXINE ou de l'augmentation de sa dose, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients qui disent présenter des effets gastro-intestinaux graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

ADLYXINE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir PARTIE II : TOXICOLOGIE). Il n'existe pas de données fiables concernant l'utilisation d'ADLYXINE chez la femme enceinte. Le potentiel de risque chez l'humain est inconnu. Si une patiente souhaite devenir enceinte ou le devient, le traitement par ADLYXINE doit être interrompu.

#### **Allaitement**

ADLYXINE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ignore si ADLYXINE passe dans le lait maternel. Le lixisénatide était excrété dans le lait des rates (voir PARTIE II : TOXICOLOGIE).

#### **Enfants (< 18 ans)**

ADLYXINE ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité d'ADLYXINE chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Au cours des études cliniques contrôlées de phases II et III sur ADLYXINE, dont une étude menée spécifiquement chez des patients diabétiques âgés de 70 ans et plus dont l'état de santé n'était pas fragile (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES), 2 013 des patients exposés à ADLYXINE étaient âgés de 65 ans et plus et 350 patients, de 75 ans et plus. Globalement, aucune différence n'a été observée en matière d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les plus jeunes, mais on ne peut écarter la possibilité que certaines personnes âgées présentent une sensibilité plus importante.

## **Surveillance et essais de laboratoire**

### **Anticoagulation**

Le rapport normalisé international (RNI) doit faire l'objet d'une surveillance fréquente lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par ADLYXINE lorsque celui-ci est administré en concomitance avec de la warfarine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Fonction rénale**

L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par ADLYXINE et périodiquement par la suite, au besoin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Au cours de 9 études contrôlées de phase III portant sur l'efficacité ou l'innocuité d'ADLYXINE, 2 869 patients ont été exposés à ADLYXINE pendant une durée moyenne de 21,7 semaines. Dans l'ensemble des groupes de traitement, l'âge moyen des patients était de 56,1 ans, 2,3 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus et 48,2 % étaient de sexe masculin. La population des études était composée de patients de race blanche à 63,7 %, noire ou afro-américaine à 2,6 % et asiatique à 32,0 %; 18,9 % des patients étaient d'origine hispanique ou latine. Au début des études, les patients étaient atteints de diabète depuis 8,2 ans en moyenne et leur taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen se situait à 8,1 %. Toujours au début de l'étude, 11,2 % des patients présentaient une rétinopathie. La fonction rénale estimée au départ était normale ou légèrement altérée (débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) chez 95,3 % de la population groupée des études (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES).

Dans l'ensemble des données, les effets indésirables les plus fréquemment signalés ( $\geq 5$  %) survenus à une fréquence supérieure chez les patients traités par ADLYXINE que chez ceux recevant le placebo étaient les nausées (25,3 %), les vomissements (9,8 %), l'hypoglycémie (13,7 %), les céphalées (8,5 %), la diarrhée (7,7 %) et les étourdissements (6,7 %).

La fréquence des arrêts du traitement en raison d'effets indésirables survenus pendant ce dernier était de 7,2 % dans le groupe traité par ADLYXINE comparativement à 3,2 % dans le groupe



placebo. Les effets indésirables survenus pendant le traitement qui ont entraîné le plus d'abandons dans le groupe ADLYXINE étaient les nausées (2,8 %) et les vomissements (1,2 %).

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les effets indésirables courants, à l'exception de l'hypoglycémie, signalés plus fréquemment chez les patients traités par ADLYXINE que chez les patients recevant le placebo au cours de 9 études de phase III sur l'efficacité ou l'innocuité contrôlées par placebo (période de traitement principale de 12 semaines pour la monothérapie et de 24 semaines pour les 8 autres études) sont résumés au **Tableau 1**.

**Tableau 1 : Effets indésirables survenus pendant le traitement signalés chez  $\geq 2$  % des patients traités par ADLYXINE et plus fréquemment qu'avec le placebo**

<b>Terme privilégié, n (%)</b>	<b>Placebo (n = 1 639)</b>	<b>ADLYXINE (n = 2 869)</b>
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>		
Nausées	99 (6,0 %)	725 (25,3 %)
Vomissements	30 (1,8 %)	282 (9,8 %)
Diarrhée	90 (5,5 %)	221 (7,7 %)
Dyspepsie	4 (0,2 %)	92 (3,2 %)
Constipation	30 (1,8 %)	79 (2,8 %)
Distension abdominale	14 (0,9 %)	64 (2,2 %)
Douleur abdominale haute	14 (0,9 %)	62 (2,2 %)
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION</b>		
Asthénie	30 (1,8 %)	85 (3,0 %)
Fatigue	23 (1,4 %)	76 (2,6 %)
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	42 (2,6 %)	96 (3,3 %)
Grippe	52 (3,2 %)	92 (3,2 %)
Infection des voies urinaires	29 (1,8 %)	59 (2,1 %)
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>		
Diminution de l'appétit	20 (1,2 %)	101 (3,5 %)

Terme privilégié, n (%)	Placebo (n = 1 639)	ADLYXINE (n = 2 869)
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF		
Dorsalgie	32 (2,0 %)	86 (3,0 %)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalées	99 (6,0 %)	244 (8,5 %)
Étourdissements	71 (4,3 %)	193 (6,7 %)
Tremblements	18 (1,1 %)	64 (2,2 %)

*\*L'hypoglycémie est abordée séparément.*

### Autres études

Le profil d'innocuité et les effets indésirables énumérés dans le Tableau 1 ci-dessus correspondaient à ceux relevés au cours de 2 essais subséquents décrits brièvement ci-dessous.

L'un de ces essais a été réalisé auprès de patients âgés (n = 350; âge moyen de 74,2 ans, plage de 70 à 88 ans) et visait à comparer ADLYXINE à 20 µg 1 fois par jour à un placebo, comme traitement d'appoint aux soins habituels.

Le second essai (ELIXA) était une étude à long terme sur les résultats cardiovasculaires (n = 6068) au cours de laquelle ADLYXINE à 20 µg administré 1 fois par jour comme traitement d'appoint aux soins habituels a été comparé au placebo chez des patients exposés à un risque cardiovasculaire élevé pendant une période de suivi moyenne de 26 mois.

### **Effets indésirables gastro-intestinaux**

Dans l'ensemble des essais contrôlés par placebo, les effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment chez les patients qui recevaient ADLYXINE que chez ceux sous placebo (placebo 18,4 %, ADLYXINE 39,7 %). Davantage de patients traités par ADLYXINE (4,3 %) que de patients recevant le placebo (0,5 %) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux. Les effets indésirables gastro-intestinaux observés chez les patients prenant ADLYXINE étaient considérés comme « légers » dans 64,2 % des cas, « modérés » dans 32,3 % des cas et « graves » dans 3,5 % des cas. La majorité de ces effets indésirables se sont produits au cours des 3 premières semaines de traitement.

### **Hypoglycémie**

L'hypoglycémie symptomatique a été définie comme un effet associé à des symptômes cliniques qui étaient attribués à un épisode hypoglycémique et accompagné d'une glycémie < 3,3 mmol/L ou associé à un prompt rétablissement après l'ingestion de glucides par voie orale, l'administration de glucose par voie intraveineuse ou l'administration de glucagon si aucune valeur glycémique n'était disponible.

L'hypoglycémie grave symptomatique a été définie comme un effet associé à des symptômes cliniques qui étaient attribués à un épisode d'hypoglycémie au cours duquel le patient a eu

besoin de l'aide d'une autre personne, associé à une glycémie < 2,0 mmol/L ou associé à un prompt rétablissement après l'ingestion de glucides par voie orale, l'administration de glucose par voie intraveineuse ou l'administration de glucagon si aucune valeur glycémique n'était disponible.

Le Tableau 2 résume l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique et de l'hypoglycémie grave observée lors de 7 études sur l'efficacité/l'innocuité contrôlées par placebo de phase III, en fonction du traitement antidiabétique de fond.

**Tableau 2 : Incidence (%) de l'hypoglycémie symptomatique et de l'hypoglycémie grave chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant la période de traitement principale de 24 semaines**

Traitement de fond	Placebo	ADLYXINE
<u>Avec de la metformine</u>	n = 432	n = 946
Symptomatique (%)	1	3
Grave (%)	0	0
<u>Avec une sulfonylurée ± de la metformine</u>	n = 377	n = 656
Symptomatique (%)	11	15
Grave (%)	0	0,2
<u>Avec de la pioglitazone ± de la metformine</u>	n = 161	n = 323
Symptomatique (%)	1	3
Grave (%)	0	0
<u>Avec de l'insuline basale ± de la metformine</u>	n = 213	n = 374
Symptomatique (%)	23	28
Grave (%)	0	1

*Emploi en association avec une sulfonylurée ou une insuline basale :* Les patients recevant ADLYXINE en association avec une sulfonylurée ou une insuline basale peuvent être exposés à un risque accru d'hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une diminution de la dose de la sulfonylurée ou de l'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

*Emploi en association avec de la metformine ou de la pioglitazone :* Un taux légèrement plus élevé d'hypoglycémie a été signalé chez les patients traités par ADLYXINE en association avec de la metformine seule ou avec de la pioglitazone (avec ou sans metformine).

### Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (p. ex., douleur, prurit et érythème) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par ADLYXINE (4,0 %) que chez ceux recevant le placebo (1,8 %).

### Immunogénicité

À la semaine 24, 70 % des patients traités par le lixisénatide présentaient des anticorps dirigés contre le médicament. Une réponse glycémique atténuée a été observée dans le sous-ensemble de patients (2,4 %) ayant les plus fortes concentrations d'anticorps (> 100 nmol/L). La fréquence

des réactions allergiques et des réactions au site d'injection était plus élevée chez les porteurs d'anticorps (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des études de caractérisation des anticorps anti-lixisépatide ont permis de démontrer le potentiel de formation d'anticorps entraînant une réaction croisée avec le GLP-1 endogène ou le glucagon natif, mais leur fréquence d'apparition n'a pas été totalement établie, et la portée clinique de ces anticorps demeure inconnue à ce jour.

Aucune donnée sur la présence d'anticorps neutralisants n'est actuellement disponible. La détection de la formation d'anticorps est étroitement liée à la sensibilité et à la spécificité de la méthode de dosage. De plus, la fréquence de positivité pour un dosage d'anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs comme la méthodologie de dosage, la manipulation de l'échantillon, le moment des prélèvements, les médicaments pris de façon concomitante et une maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison entre la fréquence d'apparition d'anticorps contre le lixisépatide et la fréquence d'apparition d'anticorps contre d'autres produits pourrait prêter à confusion.

**Les sous-sections suivantes portent sur les vastes données d'innocuité groupées des essais cliniques contrôlés de phases II et III.**

### **Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité**

Dans le programme clinique sur ADLYXINE (n = 6 413), des réactions d'anaphylaxie, confirmées par le comité d'évaluation affecté à l'essai clinique, ont eu lieu à un taux de 0,2 % ou 16 cas pour 10 000 années-patients en comparaison à un taux de 0,1 % ou 7 cas pour 10 000 années-patients avec le placebo (n = 4 820). Les seuls cas d'anaphylaxie jugée comme possiblement liée au médicament à l'étude sont survenus chez des patients traités par ADLYXINE.

Des réactions allergiques concomitantes jugées comme possiblement liées au traitement à l'étude (y compris les réactions anaphylactiques, l'œdème de Quincke et l'urticaire) ont été signalées plus fréquemment chez les patients recevant ADLYXINE (0,4 %) que chez les patients recevant un placebo (0,2 %; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Pancréatite**

On a dénombré 21 cas de pancréatite parmi les 7 354 patients traités par ADLYXINE et 14 cas parmi les 6 079 patients traités par un agent de comparaison (taux d'incidence de 21 vs 17 par 10 000 années-patients, respectivement). Les cas signalés lors du traitement par ADLYXINE ont été décrits comme une pancréatite aiguë (n = 3), une pancréatite (n = 12), une pancréatite chronique (n = 5) et une pancréatite œdémateuse (n = 1). Certains patients présentaient des facteurs de risque de pancréatite tels que des antécédents de cholélithiase ou d'alcoolisme.

### **Effets indésirables du médicament peu fréquents déterminés au cours des essais cliniques (< 2 %)**

Voici une liste des effets indésirables peu fréquents survenus en cours de traitement qui ont été signalés lors des 9 essais cliniques de phase III contrôlés par placebo. Les effets indésirables relevés chez < 2 % des patients traités par ADLYXINE et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo sont inclus à la liste.

**Trouble sanguins et troubles du système lymphatique :** neutropénie

**Troubles cardiaques :** palpitations, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie

**Troubles de l'oreille ou du labyrinthe :** mal des transports, vertige

**Troubles oculaires :** vision trouble

**Troubles gastro-intestinaux :** gêne abdominale, douleur abdominale, sécheresse buccale, dyspepsie, éructation, flatulences, selles fréquentes, gastrite, reflux gastro-œsophagien, hyperchlorhydrie, syndrome du côlon irritable, régurgitation

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** frissons, inconfort, œdème du visage, sensation anormale, sensation de froid, érythème au site d'injection, hématome au site d'injection, inflammation au site d'injection, irritation au site d'injection, macule au site d'injection, nodule au site d'injection, douleur au site d'injection, prurit au site d'injection, éruption cutanée au site d'injection, réaction au site d'injection, enflure au site d'injection, malaise

**Infections et infestations :** gastro-entérite virale, rhinopharyngite

**Troubles du système immunitaire :** hypersensibilité

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :** douleur musculosquelettique, myalgie

**Troubles psychiatriques :** anxiété, désorientation, aversion alimentaire, nervosité, agitation

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** toux, congestion nasale, rhinorrhée, éternuements

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** alopécie, dermatite allergique, hyperhidrose, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption maculopapuleuse, urticaire

**Troubles vasculaires :** bouffées vasomotrices, hypertension

### **Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques**

#### **Augmentation du taux sérique de calcitonine**

Dans l'essai ELIXA, qui portait sur les effets cardiovasculaires à long terme, une augmentation à  $\geq 50$  ng/L du taux sérique de calcitonine, un marqueur de la prolifération des cellules C de la thyroïde, a été observée chez 12 patients du groupe traité par le lixisénatide (0,4 %) et 2 patients du groupe placebo (< 0,1 %). Des augmentations similaires ont été relevées dans un ensemble d'études de phases II et III, mais la déclaration des augmentations du taux de calcitonine n'était pas mise en place de façon systématique lors de celles-ci. La portée clinique de ces augmentations est incertaine.

## **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

La section qui suit fait état des effets indésirables graves et inattendus qui n'ont pas déjà été mentionnés dans la section portant sur les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques. Comme ils ont été signalés volontairement, à partir d'une population dont on ne connaît pas la taille exacte, on ne peut généralement pas en estimer la fréquence avec précision ni déterminer s'il y a une relation causale avec l'exposition au médicament.

### **Fonction rénale**

Il y a eu des rapports après commercialisation d'insuffisance rénale aiguë et d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique pouvant parfois nécessiter une hémodialyse chez des patients traités avec des agonistes du récepteur du GLP-1. Certains de ces effets ont été signalés chez des patients sans maladie rénale sous-jacente connue. La majorité des effets signalés ont eu lieu chez des patients qui avaient éprouvé des nausées, des vomissements, une diarrhée ou une déshydratation.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Généralités**

Il pourrait y avoir un risque d'hypoglycémie lorsqu'ADLYXINE est administré en concomitance avec une sulfonylurée ou une insuline basale. Une réduction de la dose de la sulfonylurée ou de l'insuline basale peut s'avérer nécessaire en fonction de l'expérience clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'administration concomitante d'ADLYXINE avec des médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque ou allongent l'intervalle PR doit être amorcée avec prudence.

### **Effets de ralentissement de la vidange gastrique touchant les médicaments administrés par voie orale**

ADLYXINE ralentit la vidange gastrique, ce qui peut réduire la vitesse d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'ADLYXINE en concomitance avec des médicaments pris par voie orale qui ont une plage thérapeutique étroite ou qui nécessitent une surveillance clinique attentive. Si ces médicaments doivent être pris avec des aliments, il est recommandé de le faire lors d'un repas ou d'une collation où ADLYXINE n'est pas administré.

Les médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend principalement de seuils de concentration, comme les antibiotiques, ou les médicaments dont on ne souhaite pas que l'effet soit retardé, comme l'acétaminophène, doivent être pris au moins 1 heure avant l'injection d'ADLYXINE.

Les patientes qui utilisent des contraceptifs oraux doivent être avisées de les prendre au moins

1 heure avant ou au moins 11 heures après l'administration d'ADLYXINE.

### **Interactions médicament-médicament**

**Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Médicament concomitant</b>	<b>Lixisénatide</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique et modification posologique</b>
Acétaminophène 1 000 mg, en une dose unique	10 µg, en une dose unique	EC	Aucune variation de l'ASC <sub>finale</sub> ni de l'ASC <sub>inf</sub> de l'acétaminophène, qu'il soit administré avant ou après ADLYXINE. Si l'acétaminophène était administré 1 et 4 heures après ADLYXINE, la C <sub>max</sub> de l'acétaminophène était réduite de 29 % et de 31 %, et le t <sub>max</sub> médian était retardé d'environ 2 et 1,75 heures.	Aucun ajustement de la dose d'acétaminophène n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec ADLYXINE. Il est recommandé de prendre l'acétaminophène 1 heure avant l'injection d'ADLYXINE.

Médicament concomitant	Lixisénatide	Réf.	Effet	Commentaire clinique et modification posologique
<p>Contraceptifs oraux</p> <p>0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel, en une dose unique</p>	<p>10 µg, en une dose unique</p>	<p>EC</p>	<p>La <math>C_{max}</math>, l'<math>ASC_{finale}</math>, l'<math>ASC_{inf}</math>, le <math>t_{1/2}</math> et le <math>t_{max}</math> de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel étaient inchangés après l'administration d'un contraceptif oral (0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel) 1 heure avant ou 11 heures après l'injection sous-cutanée de 10 µg de lixisénatide.</p> <p>Aucune variation de l'<math>ASC_{finale}</math>, de l'<math>ASC_{inf}</math> et du <math>t_{1/2}</math> de l'éthinylestradiol ou du lévonorgestrel en cas d'administration du contraceptif oral de 1 à 4 heures après ADLYXINE.</p> <p><math>C_{max}</math> de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel diminuées de 52 % et de 46 % et <math>t_{max}</math> retardés de 2 et de 3 heures en cas d'administration du contraceptif oral 1 heure après ADLYXINE.</p> <p><math>C_{max}</math> de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel diminuées de 39 % et de 20 % et <math>t_{max}</math> retardés de 1 heure chacun en cas d'administration du contraceptif oral 4 heures après ADLYXINE.</p>	<p>Aucun ajustement de la dose du contraceptif oral n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec ADLYXINE. Il est recommandé que les contraceptifs oraux soient administrés au moins 1 heure avant ou au moins 11 heures après l'administration d'ADLYXINE.</p>



<b>Médicament concomitant</b>	<b>Lixisénatide</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique et modification posologique</b>
Atorvastatine 40 mg, administration répétée	20 µg, administration répétée	EC	L'administration concomitante avec l'atorvastatine le matin n'a eu aucun effet sur l'ASC <sub>0-24h</sub> , alors que la C <sub>max</sub> a diminué de 31 % et le t <sub>max</sub> médian a été retardé de 3,25 heures.  Aucune augmentation du t <sub>max</sub> n'a été observée lorsque l'atorvastatine était administrée dans la soirée, mais l'ASC <sub>0-24h</sub> et la C <sub>max</sub> étaient augmentées de respectivement de 27 % et de 66 %.	Aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec ADLYXINE. Il est recommandé de prendre l'atorvastatine 1 heure avant l'injection d'ADLYXINE.
Warfarine 25 mg, administration répétée	20 µg, administration répétée	EC	Aucun effet n'a été observé sur l'ASC <sub>finale</sub> et l'ASC <sub>inf</sub> ou le RNI (rapport normalisé international) de la S-warfarine, tandis que la C <sub>max</sub> a été réduite de 19 % et le t <sub>max</sub> a été retardé de 7 heures.	Aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec ADLYXINE, mais une surveillance fréquente du RNI est recommandée au début ou à la fin du traitement par ADLYXINE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire).
Digoxine 0,25 mg, administration répétée	20 µg, administration répétée	EC	Aucune variation de l'ASC <sub>0-24h</sub> de la digoxine, tandis que la C <sub>max</sub> a été réduite de 26 % et le t <sub>max</sub> , retardé de 1,5 heure.	Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec ADLYXINE
Ramipril 5 mg, administration répétée	20 µg, administration répétée	EC	L'ASC <sub>0-24h</sub> du ramipril a augmenté de 21 % tandis que sa C <sub>max</sub> a diminué de 63 %. L'ASC <sub>0-24h</sub> et la C <sub>max</sub> du métabolite actif (ramiprilate) n'ont pas été modifiées. Les t <sub>max</sub> du ramipril et du ramiprilate ont été retardés de 2,3 heures et de 3 heures, respectivement.	Aucun ajustement de la dose de ramipril n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec ADLYXINE.

EC = essai clinique

### **Médicaments qui entraînent une augmentation de la fréquence cardiaque**

ADLYXINE cause une augmentation de la fréquence cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique). Aucune étude sur les interactions médicament-médicament n'a évalué l'effet sur la fréquence cardiaque de l'administration concomitante d'ADLYXINE et d'autres médicaments pouvant augmenter la fréquence cardiaque (p. ex., les sympathomimétiques). Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'ADLYXINE et de ces médicaments.

### **Médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle PR**

ADLYXINE cause un allongement de l'intervalle PR (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique). L'effet sur l'intervalle PR de l'administration concomitante d'ADLYXINE et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR (y compris, mais sans s'y limiter : antiarythmiques, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, glucosides digitaliques et inhibiteurs de la protéase du VIH) n'a pas été évalué. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'ADLYXINE et de ces médicaments.

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions entre le médicament et les aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec les produits à base d'herbe médicinale n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

### **Effets du médicament sur le style de vie**

Aucune étude des effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Lorsqu'ADLYXINE est utilisé en association avec une sulfonylurée ou une insuline basale, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

ADLYXINE est administré par injection sous-cutanée 1 fois par jour, dans l'heure précédant un repas. Il est préférable que l'injection prandiale d'ADLYXINE soit effectuée avant le même repas chaque jour, une fois que le patient aura déterminé le repas lui convenant le mieux.

L'injection d'ADLYXINE se fait par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras. Il est nécessaire d'alterner entre les points d'injection au sein d'une zone choisie d'une injection à l'autre. ADLYXINE ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

### **Dose recommandée et ajustement de la posologie**

La dose initiale est de 10 µg d'ADLYXINE 1 fois par jour pendant 14 jours. À partir du 15<sup>e</sup> jour, la dose d'ADLYXINE doit être augmentée jusqu'à la dose d'entretien de 20 µg 1 fois par jour.

Si la posologie d'entretien de 20 µg 1 fois par jour n'est pas tolérée, la posologie peut être temporairement réduite à 10 µg 1 fois par jour. Envisagez d'augmenter la posologie à 20 µg 1 fois par jour dans les 4 semaines.

Il pourrait y avoir un risque d'hypoglycémie lorsqu'ADLYXINE est ajouté à une sulfonylurée ou à une insuline basale. Une réduction de la dose de la sulfonylurée ou de l'insuline basale administrée en concomitance peut s'avérer nécessaire en fonction de l'expérience clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Populations particulières**

#### ***Personnes âgées (≥ 65 ans)***

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. Au cours des études cliniques contrôlées de phases II et III sur ADLYXINE, dont une étude menée spécifiquement chez des patients diabétiques âgés de 70 ans dont l'état de santé n'était pas fragile (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES), 2 013 des patients exposés à ADLYXINE étaient âgés de 65 ans et plus et 350 patients, de 75 ans et plus. Globalement, aucune différence n'a été observée en matière d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les plus jeunes, mais on ne peut écarter la possibilité que certaines personnes âgées présentent une sensibilité plus importante.

#### ***Enfants (< 18 ans)***

L'innocuité et l'efficacité d'ADLYXINE n'ont pas été évaluées chez les enfants. ADLYXINE ne doit pas être utilisé chez les enfants.

#### ***Insuffisance hépatique***

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

#### ***Insuffisance rénale***

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 60 à 90 mL/min) ou modérée (clairance de la créatinine : 30 à 60 mL/min).

L'expérience clinique obtenue avec ADLYXINE chez les patients présentant une insuffisance rénale grave est très limitée, et on ne possède aucune expérience chez les patients atteints

d'insuffisance rénale terminale ou soumis à la dialyse. Par conséquent, l'utilisation d'ADLYXINE n'est pas recommandée chez ces patients.

### **Dose oubliée**

Si une dose d'ADLYXINE est oubliée, elle doit être injectée dans l'heure précédant le repas suivant. Aucune dose supplémentaire ne doit être prise pour compenser celle qui a été oubliée.

### **Administration**

Les patients et les soignants doivent recevoir une formation adéquate avant la première utilisation d'ADLYXINE (voir ENTREPOSAGE ET STABILITÉ et INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

### **SURDOSAGE**

Pendant les études cliniques, l'exposition à court terme à des doses de lixisénatide pouvant atteindre 30 µg 2 fois par jour a entraîné une fréquence accrue d'effets indésirables gastro-intestinaux.

En cas de surdosage, un traitement de soutien approprié, qui doit comprendre la surveillance étroite de la glycémie, de l'hydratation et de la fonction rénale, doit être instauré en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient. Si le traitement par ADLYXINE doit être poursuivi, la dose d'ADLYXINE doit être réduite à la dose prescrite.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le lixisénatide est un agoniste sélectif du récepteur du GLP-1. Le lixisénatide augmente la libération glucodépendante de l'insuline, diminue la sécrétion du glucagon et ralentit la vidange gastrique, diminuant ainsi la vitesse à laquelle le glucose provenant du repas entre dans la circulation.

### **Pharmacodynamique**

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique menée chez des adultes atteints de diabète de type 2, ADLYXINE administré à raison de 20 µg 1 fois par jour à la suite d'un repas test normalisé a fait diminuer l'ASC<sub>0-300min</sub> de la glycémie plasmatique à jeun et de la glycémie postprandiale comparativement au placebo (-1,88 mmol/L et -21,5 h·mmol/L, respectivement). L'effet sur l'ASC de la glycémie postprandiale était le plus notable au premier repas et celui-ci était atténué lors des repas subséquents de la journée.

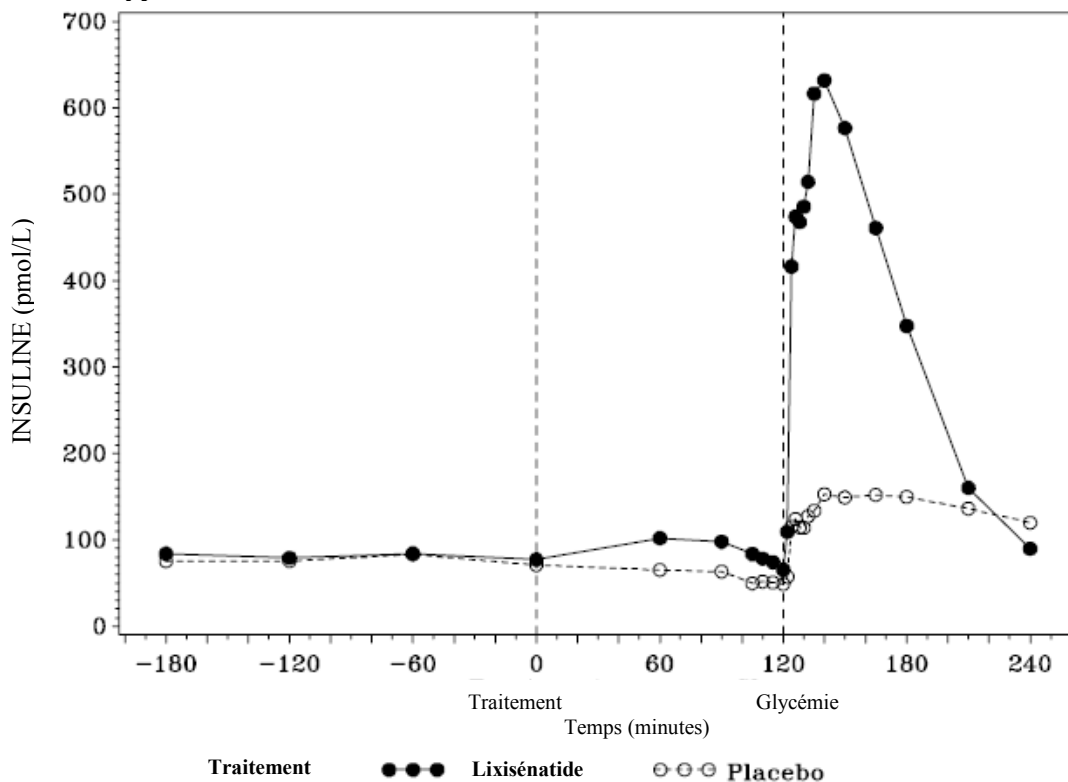
## Sécrétion de glucagon

Chez les patients atteints de diabète de type 2, le traitement par ADLYXINE à 20 µg 1 fois par jour a réduit les taux postprandiaux de glucagon ( $ASC_{0-300min}$ ) de -15,6 h·pmol/L comparativement au placebo après un repas test normalisé.

## Sécrétion d'insuline

Comme indiqué ci-dessous (Figure 1), ADLYXINE restaure la réponse insulínique de première phase chez les patients atteints de diabète de type 2 d'une manière dépendante au glucose par un facteur de 6,6 (IC à 90 % de 5,0 à 8,7) et augmente la réponse insulínique de deuxième phase par un facteur de 3,0 (IC à 90 % de 2,7 à 3,3) par rapport au placebo, comme mesuré par l'ASC.

**Figure 1. Réponse insulínique moyenne pendant une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse après injection de 20 µg d'ADLYXINE ou d'un placebo chez des patients atteints de diabète de type 2**



## Vidange gastrique

ADLYXINE ralentit la vidange gastrique après un repas test normalisé, ce qui réduit la vitesse à laquelle le glucose postprandial apparaît dans la circulation. Le retard de la vidange gastrique avec ADLYXINE s'est maintenu dans une étude de 8 semaines chez les patients atteints de diabète de type 2.

## Motilité de la vésicule biliaire

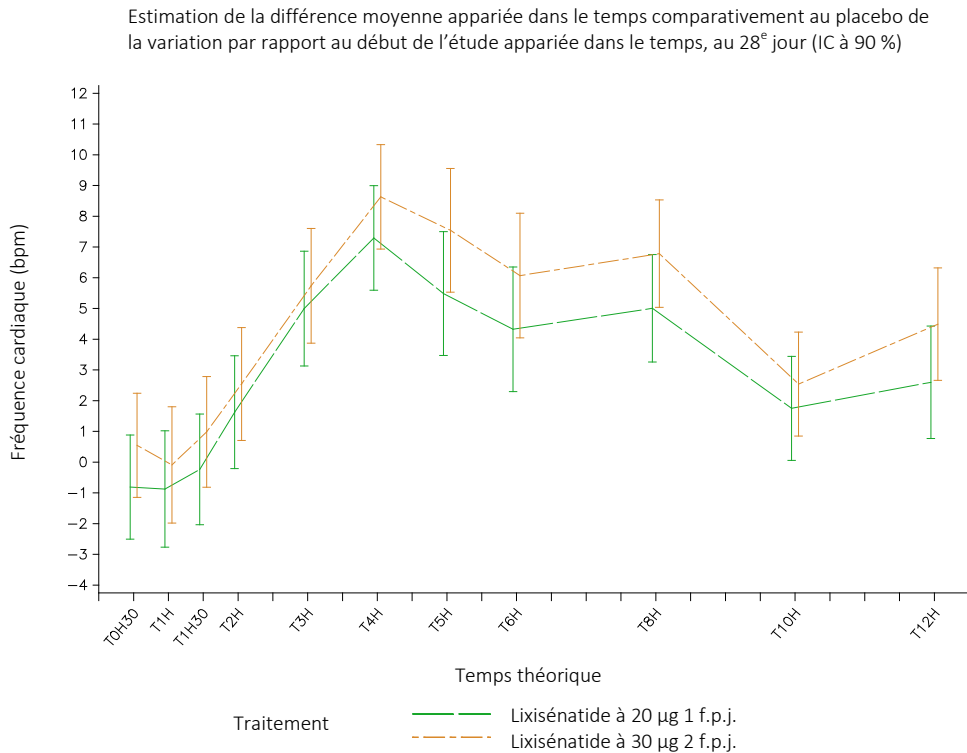
Dans une étude avec permutation, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée à double insu, la motilité de la vésicule biliaire a été évaluée chez 24 sujets en bonne santé qui ont reçu des doses uniques de 20 µg d'ADLYXINE et d'un placebo par voie sous-cutanée. Le traitement par ADLYXINE a entraîné une réduction statistiquement significative de la fraction d'éjection de la vésicule biliaire (FEVB) en réponse à la cholecystokinine-8, les différences moyennes par rapport au placebo de la FEVB s'établissant à 41,4 % (IC à 95 % : 28,6, 54,2) après 30 minutes et à 45,8 % (IC à 95 % : 29,9, 61,7) après 60 minutes.

### **Électrophysiologie cardiaque**

Une étude d'évaluation électrocardiographique, contrôlée par placebo, menée à double insu avec double placebo, groupes parallèles et administration répétée de doses a été réalisée dans l'objectif d'évaluer l'effet du lixisénatide administré par voie sous-cutanée à raison de 20 µg 1 fois par jour et à raison d'une dose suprathérapeutique de 30 µg 2 fois par jour pendant 28 jours chez des sujets en bonne santé (n = 60-62/groupe de traitement). Les évaluations électrocardiographiques ont été effectuées au début de l'étude et au 28<sup>e</sup> jour de traitement.

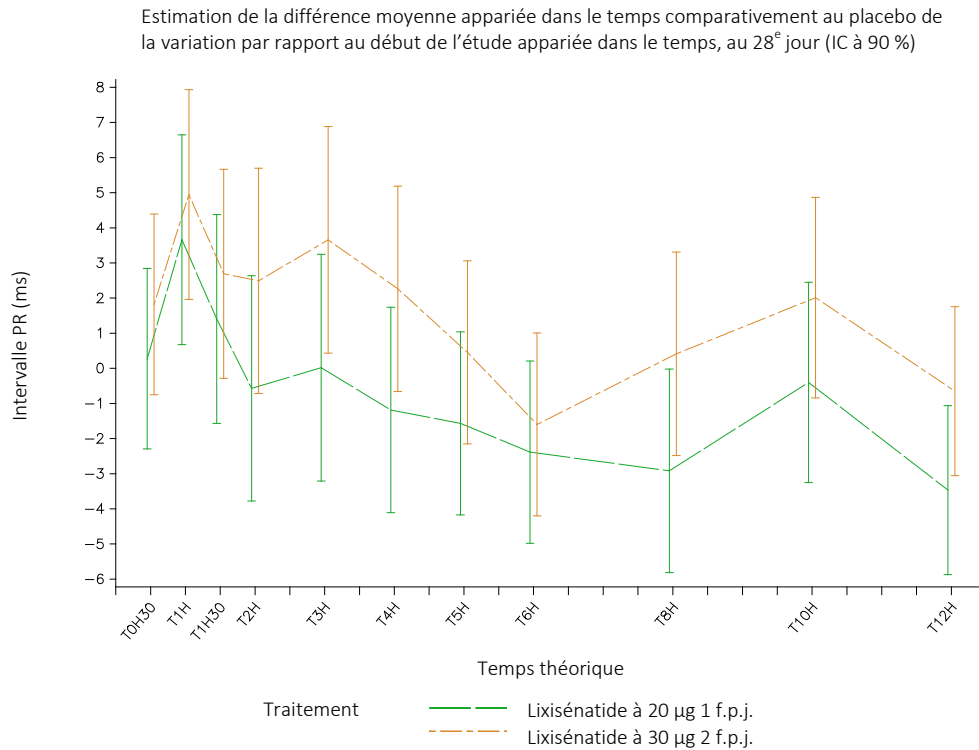
*Fréquence cardiaque* : ADLYXINE a été associé à une augmentation de la fréquence cardiaque. Dans le groupe ayant reçu le lixisénatide à 20 µg 1 fois par jour, la différence maximale par rapport au placebo de la variation moyenne de la fréquence cardiaque comparativement au début de l'étude s'établissait à 7,3 bpm (IC à 90 % : 5,6, 9,0) à 4 h. Dans le groupe ayant reçu le lixisénatide à 30 µg 2 fois par jour (dose suprathérapeutique), la différence maximale par rapport au placebo de la variation moyenne de la fréquence cardiaque comparativement au début de l'étude était de 8,6 bpm (IC à 90 % : 7,0, 10,3) à 4 h. L'augmentation moyenne en fonction du temps de la fréquence cardiaque moyenne sur 24 h était de 3,9 bpm (groupe ayant reçu 20 µg 1 fois par jour), de 5,8 bpm (groupe ayant reçu 30 µg 2 fois par jour) et de 2,6 bpm (groupe ayant reçu le placebo) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Figure 2 : Tracé du profil temporel (moyenne et IC à 90 %) des comparaisons par paires par rapport au placebo des estimations moyennes appariées dans le temps entre T0 h 30 et T12 h le 28<sup>e</sup> jour – Fréquence cardiaque (bpm)**



**Intervalle PR :** ADLYXINE a entraîné un allongement de l'intervalle PR. Dans le groupe traité par le lixisénatide à 20 µg 1 fois par jour, la différence maximale par rapport au placebo de la variation moyenne de l'intervalle PR comparativement au début de l'étude s'établissait à 3,7 ms (IC à 90 % : 0,6, 6,7) à 1 h. Dans le groupe ayant reçu le lixisénatide à 30 µg 2 fois par jour (dose suprathérapeutique), la différence maximale par rapport au placebo de la variation moyenne de l'intervalle PR comparativement au début de l'étude était de 5,0 ms (IC à 90 % : 2,0, 8,0) à 1 h (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

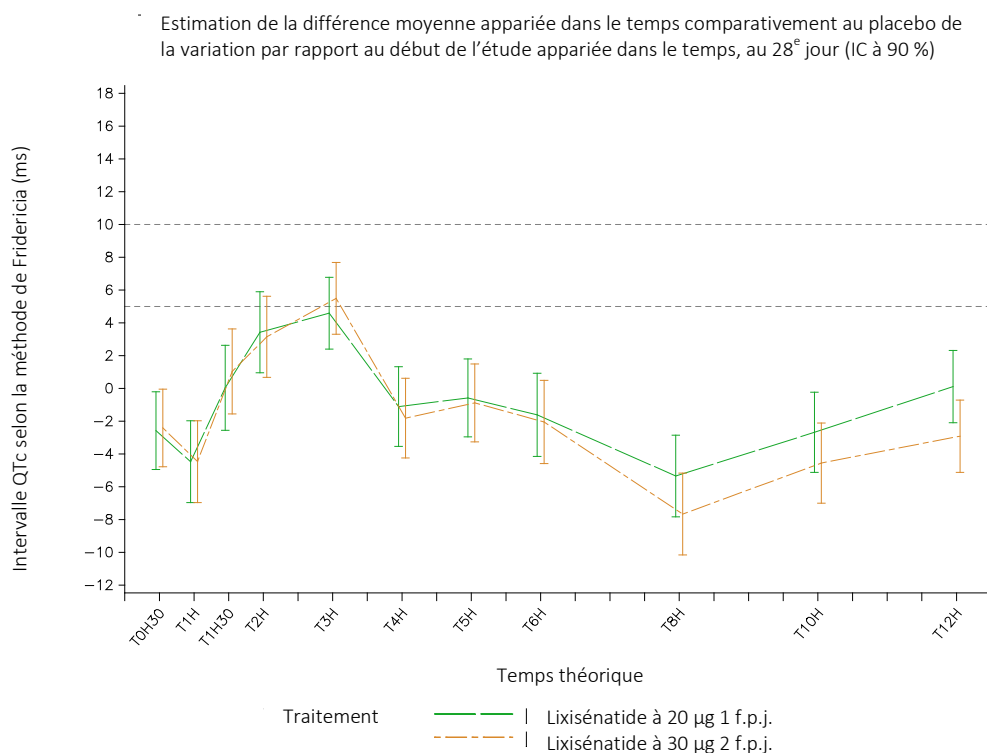
**Figure 3 : Tracé du profil temporel (moyenne et IC à 90 %) des comparaisons par paires par rapport au placebo des estimations moyennes appariées dans le temps entre T0 h 30 et T12 h le 28<sup>e</sup> jour – Intervalle PR (ms)**



**Intervalle QTcF :** Dans le groupe traité par le lixisépatide à 20 µg 1 fois par jour, la différence maximale par rapport au placebo de la variation moyenne de l'intervalle QTcF ( $QTcF = QT/RR^{0,33}$ ) comparativement au début de l'étude s'établissait à 4,6 ms (IC à 90 % : 2,3, 6,9) à 3 h. Dans le groupe ayant reçu le lixisépatide à 30 µg 2 fois par jour (dose suprathérapeutique), la différence maximale par rapport au placebo de la variation moyenne de l'intervalle QTcF comparativement au début de l'étude était de 5,5 ms (IC à 90 % : 3,2, 7,8) à 3 h. La prudence est de mise chez les patients ayant des facteurs de risque de torsade de pointes (p. ex., syndrome du QT long congénital, maladie cardiaque, anomalies électrolytiques).



**Figure 4 : Tracé du profil temporel (moyenne et IC à 90 %) des comparaisons par paires par rapport au placebo des estimations moyennes appariées dans le temps entre T0 h 30 et T12 h le 28<sup>e</sup> jour – Intervalle QT corrigé selon la méthode de Fridericia (ms)**



**Surveillance ambulatoire de la fréquence cardiaque :** Au cours d'une étude à répartition aléatoire, contrôlée par un agent actif et menée en mode ouvert dans des groupes parallèles chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la maladie n'était pas adéquatement maîtrisée par l'insuline glargine, en association ou non avec la metformine, ADLYXINE a été administré à raison de 20 µg pendant 8 semaines (n = 46). La surveillance ambulatoire de la fréquence cardiaque a été réalisée au 57<sup>e</sup>/58<sup>e</sup> jour et a révélé une variation moyenne par rapport au début de l'étude de la fréquence cardiaque moyenne diurne de 3,67 bpm (IC à 95 % : 0,86, 6,48) et de la fréquence cardiaque moyenne nocturne de 2,20 bpm (IC à 95 % : -0,72, 5,11) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Pharmacocinétique**

Le profil pharmacocinétique du lixisénatide était généralement comparable chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2 qui ne présentaient ni l'un ni l'autre d'anticorps dirigés contre le médicament.

### **Présence d'anticorps dirigés contre le médicament**

En présence d'anticorps dirigés contre le médicament, l'exposition moyenne (ASC) au lixisénatide était augmentée d'environ 5 fois, la clairance apparente moyenne était réduite et une augmentation correspondante de la demi-vie apparente moyenne (Tableau 5) a été observée,

comparativement aux paramètres pharmacocinétiques relevés en l'absence d'anticorps dirigés contre le médicament (Tableau 4).

**Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lixisépatide chez les patients atteints de diabète de type 2 ne présentant pas d'anticorps dirigés contre le médicament après l'administration répétée de doses de 20 µg 1 fois par jour, à l'état d'équilibre**

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(pg/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub></b> <b>(h)</b>	<b>t<sub>½</sub></b> <b>(h)</b>	<b>ASC<sup>a</sup></b> <b>(pg·h/mL)</b>	<b>CL/F</b> <b>(L/h)</b>
<b>Nombre</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>9</b>
<b>Moyenne géométrique</b>	175	1,3 <sup>b</sup>	3,1	794	24,2
<b>CV %</b>	37	0,8 : 2,3 <sup>c</sup>	65	40	38

<sup>a</sup> ASC<sub>0:14-23:55h</sub>

<sup>b</sup> Médiane

<sup>c</sup> Min. : max.

CV = coefficient de variance

**Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lixisépatide chez les patients atteints de diabète de type 2 présentant des anticorps dirigés contre le médicament après l'administration répétée de doses de 20 µg 1 fois par jour, à l'état d'équilibre**

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(pg/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub></b> <b>(h)</b>	<b>t<sub>½</sub></b> <b>(h)</b>	<b>ASC<sup>a</sup></b> <b>(pg·h/mL)</b>	<b>CL/F</b> <b>(L/h)</b>
<b>Nombre</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>Moyenne géométrique</b>	562	2,8 <sup>b</sup>	6,6	4437	4,5
<b>CV %</b>	75	0,8 : 20,0 <sup>c</sup>	69	97	92

<sup>a</sup> ASC<sub>0:14-23:55h</sub>

<sup>b</sup> Médiane

<sup>c</sup> Min. : max.

CV = coefficient de variance

## Absorption

Après l'administration sous-cutanée de lixisépatide chez des patients atteints de diabète de type 2, le t<sub>max</sub> médian était de 1 à 3,5 h. Aucune différence cliniquement importante de la vitesse d'absorption n'a été constatée entre l'administration de lixisépatide par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Après l'administration de doses multiples, l'exposition au lixisépatide s'est avérée proportionnelle à la dose entre les doses de 10 et de 20 µg 1 fois par jour chez les sujets en bonne santé, alors qu'elle était approximativement proportionnelle à la dose entre les doses de 5 et de 30 µg 1 fois par jour chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ne présentaient pas d'anticorps dirigés contre le médicament.

Après l'administration répétée de doses, aucune accumulation significative de lixisépatide n'a été observée chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ne présentaient pas d'anticorps dirigés contre le médicament.

## **Distribution**

Le taux de liaison du lixisénatide aux protéines humaines est modéré (55 %). Le volume de distribution apparent ( $V_z/F$ ) après l'administration sous-cutanée de lixisénatide est d'environ 100 L.

## **Métabolisme**

En tant que peptide, le lixisénatide est éliminé par filtration glomérulaire puis par réabsorption tubulaire et dégradation protéolytique ultérieure, avec pour résultat des peptides et des acides aminés de plus petite taille.

## **Excrétion**

Après l'administration de doses multiples à des patients atteints de diabète de type 2, la demi-vie terminale moyenne était d'environ 3 heures et la clairance apparente moyenne ( $CL/F$ ) était d'environ 35 L/h.

## ***Populations particulières et états pathologiques***

### **Enfants**

Comme l'innocuité et l'efficacité d'ADLYXINE n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, ADLYXINE n'est pas indiqué chez les enfants.

### **Personnes âgées**

ADLYXINE doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus, car une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut pas être écartée.

### **Sexe**

Le sexe ne modifie pas la pharmacocinétique du lixisénatide, d'après une analyse des données pharmacocinétiques de population. La moyenne géométrique de l'exposition était 13 % plus élevée chez la femme que chez l'homme, sans toutefois être jugée pertinente sur le plan clinique.

### **Race**

La race n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du lixisénatide d'après les résultats d'études pharmacocinétiques incluant des sujets de race blanche, des sujets japonais et des sujets chinois. La moyenne géométrique de l'exposition était 12 % plus faible chez les patients de race blanche comparativement à celle observée chez les patients asiatiques, sans toutefois être jugée pertinente sur le plan clinique.

### **Poids corporel**

L'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'exposition au lixisénatide a diminué de façon non linéaire en fonction de l'augmentation du poids corporel, les plus importantes variations ayant été observées chez les patients dont le poids corporel était faible.

### **Insuffisance hépatique**

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.

### **Insuffisance rénale**

Par rapport aux sujets en santé ( $n = 4$ ; ClCr supérieure ou égale à 90 mL/min), la  $C_{\max}$  plasmatique du lixisénatide a augmenté respectivement d'environ 60 %, 42 % et 83 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ( $n = 9$ ), modérée ( $n = 11$ ) et grave ( $n = 8$ ; ClCr de 60 à 89, 30 à 59 et 15 à 29 mL/min); l' $ASC_{\text{inf}}$  plasmatique a augmenté d'environ 46 %, 51 % et 87 % en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement.

L'expérience clinique obtenue avec ADLYXINE chez les patients présentant une insuffisance rénale grave est extrêmement limitée, et on ne possède aucune expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou soumis à la dialyse. Par conséquent, l'utilisation d'ADLYXINE n'est pas recommandée chez ces patients.

### **Polymorphisme génétique**

Comme le lixisénatide est un peptide, il est soumis à la protéolyse. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le polymorphisme génétique ait un effet significatif sur la pharmacocinétique du lixisénatide.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Le stylo ADLYXINE qui n'a pas été ouvert doit être conservé au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Conserver le stylo dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Le stylo qui a été ouvert peut être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C pendant 14 jours au maximum. Ne pas ranger le stylo avec l'aiguille en place. Remettre le capuchon du stylo après chaque utilisation pour protéger ce dernier de la lumière.

Jeter le stylo 14 jours après la première utilisation ou s'il a été exposé à une chaleur excessive ou au gel.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque utilisation pour le protéger de la lumière. Le stylo ne doit pas être rangé avec l'aiguille en place.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### *Présentation*

ADLYXINE est présenté sous la forme d'une solution stérile injectable dans des stylos préremplis en concentrations de 0,05 mg/mL et de 0,1 mg/mL, pouvant fournir 14 doses de 10 µg ou 20 µg respectivement.

Le médicament sera administré par voie parentérale (sous-cutanée).

### *Composition*

Ingrédient actif : lixisénatide

Excipients : Glycérol, solution d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, métacrésol (2,7 mg/mL), méthionine, acétate de sodium trihydraté, eau pour injection.

### *Conditionnement*

ADLYXINE est offert dans un stylo jetable contenant une solution stérile pour administration sous-cutanée. Chaque stylo prérempli contient 3 mL de solution. Le stylo vert de la trousse de départ fournit 14 doses de 10 µg tandis que le stylo d'entretien bourgogne fournit 14 doses de 20 µg.

Les emballages suivants sont offerts :

- Trousse de départ : La trousse de départ contient 1 stylo ADLYXINE prérempli vert de 10 µg et 1 stylo ADLYXINE prérempli bourgogne de 20 µg pour l'instauration du traitement.
- Trousse d'entretien : 2 stylos ADLYXINE préremplis bourgogne de 20 µg.
- Une boîte de 1 stylo ADLYXINE prérempli vert de 10 µg.
- Une boîte de 2 stylos ADLYXINE préremplis verts de 10 µg.

Les aiguilles pour le stylo ne sont pas comprises dans les emballages.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

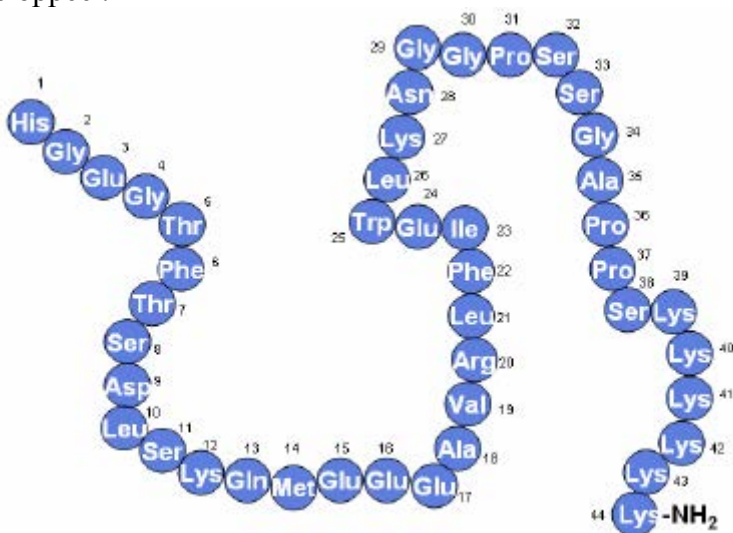
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : lixisénatide

Nom chimique : H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH<sub>2</sub>

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>215</sub>H<sub>347</sub>N<sub>61</sub>O<sub>65</sub>S  
4 858,5 (moyenne)

Formule semi-développée :



Le lixisénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 (peptide-1 apparenté au glucagon) novateur utilisé pour le traitement du diabète de type 2. La structure du lixisénatide a pour base l'exendine-4 (1-39), à laquelle 6 résidus lysine C-terminaux ont été ajoutés. Ces modifications permettent au produit de résister à la dégradation physiologique par la dipeptidyle peptidase IV.

Propriétés physicochimiques :

Apparence :

Solubilité à 25 °C :

Poudre amorphe hygroscopique, blanche ou blanc cassé

Tampon citrate, pH de 2 à 10 : ≈ 6 mg/mL, à toutes les valeurs de pH

Tampon phosphate, pH de 2 à 9 : ≈ 6 mg/mL, à toutes les valeurs de pH

## ESSAIS CLINIQUES

### Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

**Tableau 6 : Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques**

N° de l'étude	Organisation et durée de l'essai	Posologie, voie d'administration	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% M/F)
<b>Traitement d'appoint en association avec de la metformine</b>					
EFC10743/ GetGoal-F1	Étude parallèle à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo  Période de traitement principale : 24 semaines Prolongation : variable	ADLYXINE à 20 µg SC 1 f.p.j.  Instauration en 2 étapes**  Instauration en 1 étape*  Placebo SC 1 f.p.j.	1 étape : 161 2 étapes : 161 Placebo : 162	56,1 (24-79)	45/55
EFC6014/ GetGoal-M	Étude parallèle à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo à 4 groupes  Période de traitement principale : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines	Matin (déjeuner) ADLYXINE à 20 µg SC 1 f.p.j.  Soir (souper) ADLYXINE à 20 µg SC 1 f.p.j.  Placebo SC matin ou soir	Matin : 255  Soir : 255  Placebo : 170	54,7 (23-87)	43/57
<b>Traitement d'appoint en association avec de la pioglitazone (+/- de la metformine)</b>					

N° de l'étude	Organisation et durée de l'essai	Posologie, voie d'administration	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% M/F)
EFC6017/ GetGoal-P	Étude parallèle à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à 2 groupes  Période de traitement principale : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines	ADLYXINE à 20 µg SC 1 f.p.j. (en 2 étapes)  Placebo SC 1 f.p.j.	Lixisénatide : 323  Placebo : 161	55,8 (26-82)	52/48
<b>Traitement d'appoint en association avec une sulfonylurée (+/- de la metformine)</b>					
EFC6015/ GetGoal-S	Étude parallèle à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à 2 groupes  Période de traitement principale : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines	ADLYXINE à 20 µg SC 1 f.p.j.  Placebo SC 1 f.p.j.	Lixisénatide : 573  Placebo : 286	57,2 (20-79)	51/49
<b>Traitement d'appoint en association avec une insuline basale (+/- de la metformine)</b>					
EFC6016/ GetGoal-L	Étude parallèle à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à 2 groupes  Période de traitement principale : 24 semaines	ADLYXINE à 20 µg SC 1 f.p.j.  Placebo SC 1 f.p.j.	Lixisénatide : 329  Placebo : 167	57,2 (29-81)	46/54



N° de l'étude	Organisation et durée de l'essai	Posologie, voie d'administration	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% M/F)
<b>Études réalisées auprès de populations particulières</b>					
EFC12703/ GetGoal-O	Étude parallèle à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à 2 groupes, multinationale et multicentrique chez des patients âgés  Période de traitement principale : 24 semaines	ADLYXINE à 20 µg SC 1 f.p.j. (1 étape)  Placebo SC 1 f.p.j.	Lixisénatide : 176  Placebo : 174	74,2 (70-88)	52/48
EFC11319/ ELIXA	Étude parallèle à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu chez des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé  Période de traitement principale : 10 mois au minimum	ADLYXINE à 20 µg SC 1 f.p.j. (1 étape)  Placebo SC 1 f.p.j.	Lixisénatide : 3 034  Placebo : 3 034	60,3 (30-93)	69/31

\*Instauration en 1 étape : 10 µg 1 f.p.j. pendant 2 semaines, puis une dose d'entretien de 20 µg 1 f.p.j.

\*\* Instauration en 2 étapes : 10 µg 1 f.p.j. pendant 1 semaine, puis 15 µg 1 f.p.j. pendant 1 semaine, puis une dose d'entretien de 20 µg 1 f.p.j. – seul le schéma d'augmentation de la dose en 1 étape est approuvé.

SC = par voie sous-cutanée; 1 f.p.j. = une fois par jour

## Résultats de l'étude

### *Traitement d'appoint avec de la metformine*

Au cours de 2 essais de 24 semaines suivis d'une période de prolongation à long terme, 1 159 sujets atteints de diabète de type 2 dont la glycémie était maîtrisée de façon inadéquate malgré un traitement par une dose stable de metformine (1 500 mg/jour au minimum) pendant au

moins 3 mois avant la sélection ont fait l'objet d'une évaluation de l'efficacité d'ADLYXINE en association avec la metformine comparativement à celle du placebo.

Dans l'étude EFC10743, ADLYXINE et le placebo ont été administrés selon un schéma d'instauration en 1 et en 2 étapes. Le médicament à l'étude a été administré 1 heure avant le repas du matin. Lors de l'étude EFC6014, seul un schéma d'instauration en 2 étapes a été évalué. ADLYXINE ou le placebo y ont été administrés 1 heure avant le repas du matin ou du soir. Dans chacune des 2 études, les analyses de l'efficacité ont porté sur la comparaison du groupe ADLYXINE et du groupe réunissant tous les patients sous placebo (c'est-à-dire, que les patients sous placebo de l'étude EFC10743 traités selon les schémas d'instauration en 1 et en 2 étapes ont été groupés et que les patients sous placebo de l'étude EFC6014 des groupes recevant leur traitement le matin et le soir ont été réunis). Seul le schéma d'instauration en 1 étape est approuvé.

Dans les deux études, environ 14 % des patients répartis aléatoirement étaient âgés de 65 à moins de 75 ans, et 2 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen initial était d'environ 33 kg/m<sup>2</sup>. Approximativement 89 à 90 % des patients étaient d'origine caucasienne/de race blanche, alors que les patients d'origine asiatique (7 %), de race noire (2 %) et d'autres races (1 %) étaient représentés dans une plus faible proportion. Au cours des études, la durée moyenne du diabète au moment de la sélection était d'environ 6 ans.

Dans les deux études, des diminutions statistiquement significatives du taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement au placebo, critère d'évaluation principal, ont été observées à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines (**Tableau 7**).

**Tableau 7 : Études contrôlées par placebo sur l'association avec la metformine (résultats à 24 semaines)**

	EFC10743 / GetGoal-F1			EFC6014 / GetGoal-M		
<b>Traitement de fond</b>	Metformine			Metformine		
<b>Groupes de répartition aléatoire</b>	ADLYXINE		Placebo	ADLYXINE		Placebo
	Instauration en 1 étape	Instauration en 2 étapes		Matin	Soir	
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen (%)</b>						

N (population en intention de traiter modifiée)	156	152	158	244	239	164
Valeur de départ	7,99	8,12	8,03	8,07	8,07	8,02
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-0,92	-0,83	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-0,49 <sup>‡</sup> (-0,670, -0,317)	-0,41 <sup>‡</sup> (-0,583, -0,232)		-0,48 <sup>‡</sup> (-0,657, -0,312)	-0,37 <sup>‡</sup> (-0,540, -0,193)	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %<sup>#</sup></b>						
Répondeurs	47,4	42,1	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>						
N (population en intention de traiter modifiée)	158	160	158	253	255	170
Valeur de départ	9,55	9,52	9,46	9,46	9,28	9,51
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-0,53	-0,56	0,11	-1,19	-0,81	-0,25
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-0,65 <sup>‡</sup> (-1,019, -0,275)	-0,67 <sup>‡</sup> (-1,035, -0,301)		-0,94 <sup>‡</sup> (-1,329, -0,559)	-0,56 <sup>†</sup> (-0,944, -0,173)	
<b>Poids corporel moyen (kg)</b>						

N (population en intention de traiter modifiée)	158	155	158	248	249	168
Valeur de départ	90,30	88,08	87,86	90,14	89,01	90,40
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-2,63	-2,68	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-1,00 <sup>†</sup> (-1 687, -0,317)	-1,05 <sup>†</sup> (-1 727, -0,371)		-0,38 NS (-0,995, 0,239)	-0,39 NS (-1,006, 0,230)	

\*Instauration en 1 étape : 10 µg 1 f.p.j. pendant 2 semaines, puis une dose d'entretien de 20 µg 1 f.p.j.

\*\*Instauration en 2 étapes : 10 µg 1 f.p.j. pendant 1 semaine, puis 15 µg 1 f.p.j. pendant 1 semaine, puis une dose d'entretien de 20 µg 1 f.p.j.

1 f.p.j. = 1 fois par jour

Seul le schéma d'instauration en 1 étape est approuvé.

RADO = report en aval de la dernière observation. La population en intention de traiter modifiée comprend tous les patients qui ont fait l'objet de la répartition aléatoire, qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude à double insu et chez qui une évaluation de début d'étude et au moins une évaluation après le début de l'étude de n'importe laquelle des variables d'efficacité principales ou secondaires ont été obtenues, sans égard à l'observance du protocole et des interventions.

<sup>†</sup> =  $p < 0,01$  pour le traitement vs placebo; <sup>‡</sup> =  $p < 0,001$  pour le traitement vs placebo

NS = non significatif sur le plan statistique

# = inclus à des fins descriptives seulement

### ***Traitement d'appoint avec de la pioglitazone***

Lors de l'étude EFC6017, les patients qui présentaient une maîtrise inadéquate de la glycémie malgré une dose stable de pioglitazone, avec ou sans metformine, ont été répartis au hasard (2:1) pour recevoir à double insu un traitement par le lixisénatide ou un placebo pendant 24 semaines.

Environ 16 % des patients répartis au hasard étaient âgés de 65 à moins de 75 ans, et 2 % étaient âgés de 75 ans et plus. L'IMC moyen était d'approximativement 33,9 kg/m<sup>2</sup>. Quarante-vingt-quatre pour cent des patients étaient d'origine caucasienne/de race blanche, alors que les patients d'origine asiatique (5 %) et de race noire (5 %) étaient représentés dans une plus faible proportion. La durée moyenne du diabète au moment de la sélection était de 8,1 ans.

L'ajout du lixisénatide, en association ou non avec de la metformine, à la pioglitazone a entraîné une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo du taux HbA<sub>1c</sub>, critère d'évaluation principal, après 24 semaines de traitement (Tableau 8).

**Tableau 8 : Étude contrôlée par placebo de 24 semaines sur ADLYXINE comme traitement d'appoint à la pioglitazone (+/- metformine)**

	EFC6017 / GetGoal-P	
	ADLYXINE	Placebo
<b>Traitement de fond</b>	Pioglitazone avec ou sans metformine	
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen (%)</b>		
N (population en intention de traiter modifiée)	308	148
Valeur de départ	8,08	8,05
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ	-0,90	-0,34
Différence moyenne des MC par rapport au placebo	-0,56 <sup>‡</sup>	
(IC À 95 %)	(-0,731, -0,386)	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>#</sup></b>		
Répondeurs	52,3	26,4
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
N (population en intention de traiter modifiée)	317	159
Valeur de départ	9,14	9,12
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ	-1,16	-0,32
Différence moyenne des MC par rapport au placebo	-0,84 <sup>‡</sup>	
(IC À 95 %)	(-1,209, -0,467)	
<b>Poids corporel (kg)</b>		
N (population en intention de traiter modifiée)	315	157
Valeur de départ	92,83	97,03
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ	-0,21	0,21
Différence moyenne des MC par rapport au placebo	-0,41 NS	
(IC À 95 %)	(-1,031, 0,201)	

RADO = report en aval de la dernière observation. La population en intention de traiter modifiée comprend tous les patients qui ont fait l'objet de la répartition aléatoire, qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude à double insu et chez qui une évaluation de début d'étude et au moins une évaluation après le début de l'étude de n'importe laquelle des variables d'efficacité principales ou secondaires ont été obtenues, sans égard à l'observance du protocole et des interventions.

<sup>‡</sup> =  $p < 0,001$  pour le traitement vs placebo

NS = non significatif sur le plan statistique

<sup>#</sup> = inclus à des fins descriptives seulement

### ***Traitement d'appoint avec une sulfonylurée***

L'étude EFC6015 était un essai de 24 semaines mené chez des patients dont la glycémie n'était pas maîtrisée de façon inadéquate malgré une dose stable de sulfonyleurée, en association ou non avec de la metformine. Les patients ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir le lixisénatide ou un placebo.

Environ 21 % des patients étaient âgés de 65 à moins de 75 ans, et 3 % étaient âgés de 75 ans et plus. L'IMC moyen était d'environ 30,2 kg/m<sup>2</sup>. Cinquante-deux pour cent des patients étaient d'origine caucasienne/de race blanche, 45 % étaient d'origine asiatique et 3 % étaient de race noire. La durée moyenne du diabète au moment de la sélection était de 9,4 ans.

L'ajout du lixisénatide, en association ou non avec de la metformine, à une sulfonyleurée a entraîné une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo du taux HbA<sub>1c</sub>, critère d'évaluation principal, après 24 semaines de traitement (Tableau 9).

**Tableau 9 : Étude contrôlée par placebo de 24 semaines sur ADLYXINE comme traitement d'appoint à une sulfonyleurée (+/- metformine)**

	EFC6015 / GetGoal-S	
	ADLYXINE	Placebo
<b>Traitement de fond</b>	Sulfonyleurée avec ou sans metformine	
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen (%)</b>		
N (population en intention de traiter modifiée)	544	274
Valeur de départ	8,28	8,22
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-0,85	-0,10
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-0,74 <sup>‡</sup> (-0,867, -0,621)	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>#</sup></b>		
Répondeurs	36,4	13,5
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
N (population en intention de traiter modifiée)	564	283
Valeur de départ	9,67	9,29
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-0,99	-0,36
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-0,63 <sup>‡</sup> (-0,919, -0,346)	
<b>Poids corporel (kg)</b>		

	EFC6015 / GetGoal-S	
	ADLYXINE	Placebo
N (population en intention de traiter modifiée)	554	278
Valeur de départ	82,58	84,52
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-1,76	-0,93
Différence moyenne des MC par rapport au placebo	-0,84 <sup>‡</sup>	
(IC À 95 %)	(-1,250, -0,421)	

RADO = report en aval de la dernière observation. La population en intention de traiter modifiée comprend tous les patients qui ont fait l'objet de la répartition aléatoire, qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude à double insu et chez qui une évaluation de début d'étude et au moins une évaluation après le début de l'étude de n'importe laquelle des variables d'efficacité principales ou secondaires ont été obtenues, sans égard à l'observance du protocole et des interventions.

<sup>‡</sup> =  $p < 0,001$  pour le traitement vs placebo

# = inclus à des fins descriptives seulement

### ***Traitement d'appoint en association avec une insuline basale***

L'étude EFC6016 visait à comparer ADLYXINE, administré avec une insuline basale seule ou bien avec l'association d'une insuline basale et de la metformine, à un placebo. Les patients dont la glycémie n'était pas adéquatement maîtrisée malgré une dose stable d'insuline basale en association ou non avec de la metformine ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir ADLYXINE ou un placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines.

Environ 19 % des patients étaient âgés de 65 à moins de 75 ans et 3 % étaient âgés de 75 ans et plus. L'IMC moyen était d'environ 32,1 kg/m<sup>2</sup>. Soixante-dix-huit pour cent des patients étaient d'origine caucasienne/de race blanche, 17 % étaient d'origine asiatique et 4 % étaient de race noire. La durée moyenne du diabète au moment de la sélection était de 12,5 ans.

L'ajout du lixisénatide à l'insuline basale a entraîné une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo du taux HbA<sub>1c</sub>, critère d'évaluation principal, après 24 semaines de traitement (Tableau 10).

**Tableau 10 : Étude contrôlée par placebo de 24 semaines sur ADLYXINE comme traitement d'appoint à l'insuline basale (+/- metformine)**

	EFC6016 / GetGoal-L	
	ADLYXINE	Placebo
<b>Traitement de fond</b>	Insuline basale avec ou sans metformine	
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen (%)</b>		

	<b>EFC6016 / GetGoal-L</b>	
	<b>ADLYXINE</b>	<b>Placebo</b>
N (population en intention de traiter modifiée)	304	158
Valeur de départ	8,39	8,38
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-0,74	-0,38
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-0,36 <sup>‡</sup> (-0,550, -0,174)	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>#</sup></b>		
Répondeurs	28,3	12,0
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
N (population en intention de traiter modifiée)	317	163
Valeur de départ	8,11	8,03
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-0,63	-0,55
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-0,08 NS (-0,590, 0,430)	
<b>Poids corporel (kg)</b>		
N (population en intention de traiter modifiée)	311	161
Valeur de départ	87,39	89,11
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-1,80	-0,52
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-1,28 NS (-1,803, -0,747)	

RADO = report en aval de la dernière observation. La population en intention de traiter modifiée comprend tous les patients qui ont fait l'objet de la répartition aléatoire, qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude à double insu et chez qui une évaluation de début d'étude et au moins une évaluation après le début de l'étude de n'importe laquelle des variables d'efficacité principales ou secondaires ont été obtenues, sans égard à l'observance du protocole et des interventions.

<sup>‡</sup> =  $p < 0,001$  pour le traitement vs placebo

NS = non significatif sur le plan statistique/arrêt précoce de l'analyse hiérarchique

<sup>#</sup> = inclus à des fins descriptives seulement

### ***Études réalisées auprès de populations particulières***

#### **Personnes âgées de 70 ans et plus**

Au cours de l'étude EFC12703 menée à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines, l'efficacité et l'innocuité du lixisénatide administré avant le déjeuner chez des patients atteints de diabète de type 2 et âgés de 70 ans et plus ont été évaluées. Les patients



fragiles, y compris les patients à risque de malnutrition et les patients atteints de déficience cognitive modérée à importante, ont été exclus.

En tout, 350 patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1. Dans l'ensemble, 37 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus et 11 % étaient âgés de plus de 80 ans. Approximativement 71 % des patients étaient d'origine caucasienne/de race blanche, 5 % étaient d'origine asiatique et 23 % étaient d'une origine décrite comme « autre ». L'IMC moyen était de 30,0 kg/m<sup>2</sup>, la durée moyenne du diabète s'établissait à 14,1 ans, et 31 % des patients présentaient une insuffisance rénale modérée. Au début de l'étude, le tiers des patients environ étaient traités au moyen d'une insuline basale en association ou non avec des antidiabétiques, le tiers recevaient une association d'antidiabétiques oraux comprenant une sulfonylurée et le tiers recevaient une association d'antidiabétiques oraux ne comprenant pas de sulfonylurée.

L'évaluation du critère d'évaluation principal comparativement au placebo a révélé que le traitement par ADLYXINE a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> à la 24<sup>e</sup> semaine (Tableau 11).

**Tableau 11 : Étude de 24 semaines contrôlée par placebo chez les patients âgés de 70 ans et plus prenant des doses stables d'un ou de plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) et/ou d'insuline basale**

	EFC12703 / GetGoal-O	
	ADLYXINE	Placebo
<b>Traitement de fond</b>	ADO comme traitement de fond, avec ou sans insuline basale <sup>†</sup>	
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen (%)</b>		
N (population en intention de traiter modifiée)	172	172
Valeur de départ	8,03	8,05
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-0,57	0,06
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-0,64 <sup>‡</sup> (-0,810, -0,464)	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>#</sup></b>		
Répondeurs	36,6	14,0
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
N (population en intention de traiter modifiée)	171	168
Valeur de départ	8,83	8,85
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-0,30	0,01
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-0,31 NS (-0,828, 0,204)	
<b>Poids corporel (kg)</b>		

	EFC12703 / GetGoal-O	
	ADLYXINE	Placebo
N (population en intention de traiter modifiée)	174	173
Valeur de départ	80,76	80,24
Variation moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ (RADO)	-1,47	-0,16
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC À 95 %)	-1,32 <sup>‡</sup> (-1,862, -0,769)	

<sup>+</sup> La sulfonylurée ou les glinides n'ont pas été utilisées avec de l'insuline basale comme traitement de fond.

RADO = report en aval de la dernière observation. L'intention de traiter modifiée comprend tous les patients qui ont fait l'objet de la répartition aléatoire, qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude à double insu et chez qui une évaluation de début d'étude et au moins une évaluation après le début de l'étude de n'importe laquelle des variables d'efficacité principales ou secondaires ont été obtenues, sans égard à l'observance du protocole et des interventions.

<sup>‡</sup> =  $p < 0,001$  pour le traitement vs placebo

NS = non significatif sur le plan statistique

<sup>#</sup> = inclus à des fins descriptives seulement

## Étude sur les effets cardiovasculaires

L'essai ELIXA est une étude multinationale à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo qui a évalué les effets cardiovasculaires pendant un traitement avec du lixisénatide chez des patients atteints de diabète de type 2 qui venaient de subir un syndrome coronarien aigu. Le critère d'évaluation de l'efficacité composite principal était le délai avant la première survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (ECVM), soit l'un des événements suivants, confirmé par le comité d'évaluation des événements cardiovasculaires :

- décès d'origine cardiovasculaire;
- infarctus du myocarde non fatal;
- AVC non fatal; ou
- hospitalisation en raison d'une angine instable.

L'étude était conçue pour démontrer la non-infériorité du traitement et comportait une marge de risque prédéterminée de 1,3 relative au rapport de risque de la comparaison d'ADLYXINE avec le placebo.

Dans l'ensemble, 6 068 patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir un placebo ou du lixisénatide à 20 µg (suivant une dose initiale de 10 µg pendant les deux premières semaines). Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient bien équilibrées entre les groupes (voir le Tableau 6). Environ 75 % des patients étaient de race blanche. La majorité des patients étaient obèses ou en surpoids avec un IMC médian de 29,4 kg/m<sup>2</sup>. La durée moyenne du diabète était de 9,3 ans. Plus de 75 % des patients présentaient une insuffisance rénale et 23,2 % avaient un DFG estimé inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

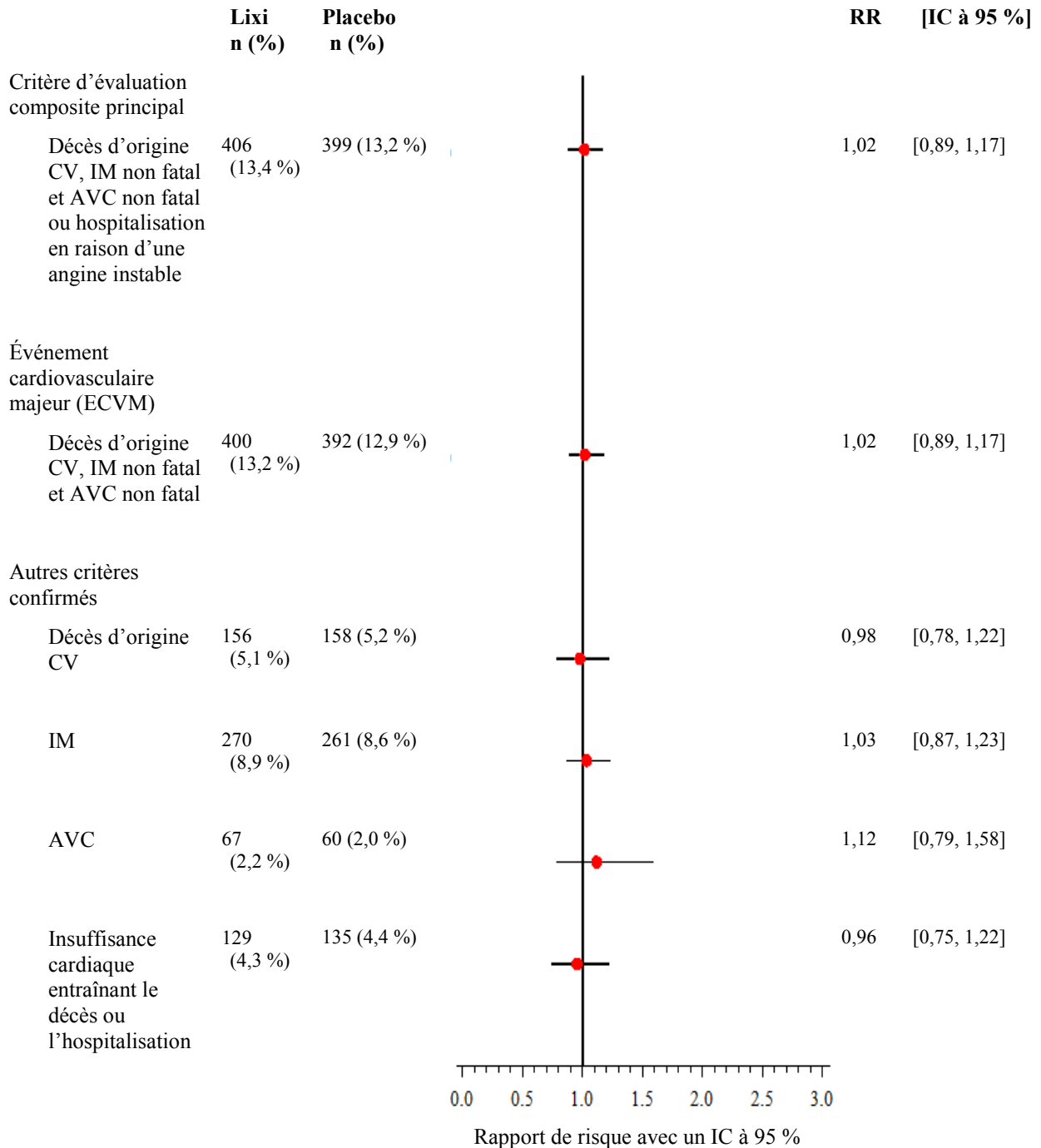
L'utilisation de médicaments cardiovasculaires au départ était similaire entre les groupes; globalement, des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (acide acétylsalicylique ou clopidogrel) étaient utilisés par 97,5 % des patients, des statines par 92,7 % des patients, des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes de l'angiotensine II par 86,8 % des patients et des bêtabloquants par

84,4 % des patients. Avant l'inclusion dans l'étude, 93,9 % des patients utilisaient au moins un hypoglycémiant, y compris de la metformine (69,9 %), des sulfonylurées (37,3 %) et de l'insuline (47,6 %). Les antidiabétiques ont été ajustés par les chercheurs en cours d'étude, selon la norme de soins.

Quatre-vingt-seize pour cent des patients dans les deux groupes de traitement ont terminé l'étude en conformité avec le protocole. Le statut vital était connu à la fin de l'étude pour 99,0 % des patients du groupe lixisénatide et 98,6 % des patients du groupe recevant le placebo. La durée médiane de traitement était de 22,4 mois dans le groupe lixisénatide et de 23,3 mois dans le groupe recevant le placebo, et les durées médianes de suivi de l'étude étaient de respectivement 25,8 et 25,7 mois.

Les résultats obtenus pour le critère d'évaluation de l'efficacité composite principal et d'autres critères confirmés sont présentés dans la Figure 5. Le rapport de risque (RR) pour le lixisénatide comparativement au placebo était de 1,02 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % bilatéral associé de 0,89 à 1,17. La limite supérieure de l'intervalle de confiance excluait une marge de risque supérieure à 1,3 permettant de démontrer la non-infériorité par rapport au placebo. La supériorité par rapport au placebo n'a pas été démontrée. Les rapports de risque relatifs aux autres critères d'évaluation confirmés n'étaient pas significatifs sur le plan statistique.

**Figure 5 : Graphique en forêt : analyse des critères cardiovasculaires confirmés – population en intention de traiter**



AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; RR : rapport de risque.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie non clinique

Le lixisénatide est un peptide qui a une affinité forte et spécifique pour le récepteur GLP-1 *in vitro*. Les résultats de l'évaluation pharmacologique appuient le fait que le lixisénatide est un agoniste. L'administration chronique de lixisénatide à des modèles de diabète de type 2 chez des rongeurs a permis de montrer une diminution de la glycémie à jeun, ainsi que du pourcentage d'hémoglobine glyquée, révélatrices de la prévention de l'évolution du diabète chez ces modèles.

### Pharmacocinétique non clinique

De façon générale, l'exposition générale ( $C_{\max}$  et ASC) a augmenté de façon à peu près proportionnelle à la dose chez la souris, le rat et le chien après l'administration d'une dose unique de lixisénatide. Après l'administration quotidienne répétée de doses par voie sous-cutanée, le lixisénatide a provoqué une réponse immunogénique, des anticorps dirigés contre le médicament ayant été décelés chez chacune des espèces. Par conséquent, l'ASC, et dans une plus faible mesure la  $C_{\max}$ , ont augmenté davantage que proportionnellement à la dose. L'accumulation entraînée par la liaison des anticorps au fil de l'administration répétée diffère d'une espèce à l'autre (rat > souris > chien > humain).

Chez le rat, le lixisénatide a été distribué dans les reins, le poumon, le pancréas et les glandes surrénales. Le passage du lixisénatide intact dans le cerveau, à travers le placenta et par le lait maternel était limité. Le lixisénatide était substantiellement dégradé *in vitro*, vraisemblablement par les protéases. Au total, 28 métabolites ont été repérés et tous étaient des peptides dégradés du lixisénatide, excrétés dans l'urine et les fèces.

### Pharmacodynamie clinique

Le lixisénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1. Le récepteur du GLP-1 est la cible du GLP-1 natif, une hormone incrétine endogène qui potentialise de façon glucodépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta et inhibe le glucagon des cellules alpha dans le pancréas. Après un repas, le lixisénatide active les réponses physiologiques individuelles suivantes :

- améliore la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ ;
- ralentit la vidange gastrique;
- inhibe la sécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$ .

Le lixisénatide stimule la sécrétion d'insuline glucodépendante; parallèlement à cela, la sécrétion du glucagon est supprimée. Le lixisénatide ralentit aussi la vidange gastrique, diminuant ainsi la vitesse à laquelle le glucose provenant du repas entre dans la circulation.

## TOXICOLOGIE

La marge d'innocuité par rapport à l'exposition clinique a été calculée en comparant les résultats de l'exposition obtenue chez des animaux qui ne présentaient pas d'anticorps dirigés contre le médicament et l'exposition clinique chez des patients qui présentaient des anticorps dirigés

contre le médicament (ASC des patients présentant des anticorps dirigés contre le médicament de 7,25 ng·h/mL suivant l'administration de la dose recommandée de 20 µg/jour). La raison d'utiliser les données sur l'exposition des animaux ne présentant pas d'anticorps dirigés contre le médicament dans le calcul de la marge d'innocuité repose sur le fait que l'on ignore quelle fraction de l'exposition totale au lixisépatide (lié et non lié à l'anticorps) est active in vivo, ainsi que sur le fait que même si des anticorps se forment chez la majorité des animaux, certains en sont exempts. La marge fondée sur les animaux qui présentent des anticorps dirigés contre le médicament ou les patients qui n'en présentent pas est beaucoup plus élevée.

### *Toxicité aiguë*

L'administration d'une dose unique de 500, de 5 000 et de 100 µg/kg par voie intraveineuse ou encore de 500, de 5 000 et de 200 µg/kg par voie sous-cutanée était bien tolérée sans mortalité chez la souris, le rat et le chien, respectivement.

### *Toxicité de doses répétées*

La toxicité de doses répétées de lixisépatide suivant son administration sous-cutanée 2 fois par jour (à 8 heures d'intervalle) a été évaluée chez la souris, le rat et le chien pendant une période pouvant atteindre 13, 26 et 52 semaines, respectivement.

Les variations du poids corporel ou le gain de poids corporel observés chez la souris et le rat, ainsi que les signes cliniques étaient généralement de faible intensité. Aucun organe cible pertinent pour l'innocuité chez l'humain n'a été déterminé, et le lixisépatide a été bien toléré chez la souris et le rat à des doses pouvant atteindre 4 000 µg/kg/jour (valeurs de l'ASC du lixisépatide > 47 fois l'exposition clinique moyenne de 7,25 ng·h/mL).

Chez le chien, la réduction de la consommation de nourriture et la perte de poids corporel ont limité la dose. L'augmentation graduelle initiale de la dose a atténué les effets du lixisépatide sur le poids corporel et la consommation de nourriture. Avec l'augmentation graduelle de la dose, l'administration de doses pouvant atteindre 2 000 µg/kg/jour pendant 52 semaines a été possible. Aucun organe cible n'a été déterminé chez les femelles. Chez les mâles, des modifications microscopiques ont été relevées dans les testicules et les épидидymes au cours de l'étude de 13 semaines aux doses de 200 et de 500 µg/kg/jour, ainsi qu'au cours de l'étude de 52 semaines aux doses de 400 et de 2 000 µg/kg/jour. Les modifications touchant les testicules comprenaient une hypospermatogenèse modérée à grave dans les tubes séminifères, une dilatation, une dégénérescence et une oligospermie épидидymaires ou une aspermie. Ces modifications avaient disparu après 4 semaines sans traitement à la fin de l'étude de 13 semaines. Les modifications observées dans les testicules et les épидидymes sont survenues à une exposition équivalant à de nombreuses fois l'exposition chez l'humain (> 140 fois). La marge d'exposition clinique élevée relative aux effets sur les testicules et les épидидymes chez le chien, de même que les résultats d'une étude mécanistique démontrant une différence dans l'expression du récepteur du GLP-1 entre les espèces portent à croire qu'il y a un très faible risque d'effets associés à l'emploi clinique du lixisépatide chez les patients de sexe masculin.

### *Carcinogénèse*

Des études sur la carcinogenèse ont été réalisées chez des souris et des rats à qui des doses de 40, de 200 et de 1 000 µg/kg de lixisénatide ont été administrées 2 fois par jour pendant 2 ans. Chez la souris, le lixisénatide a entraîné l'apparition d'adénomes des cellules C de la thyroïde chez les mâles à la dose de 1 000 µg/kg 2 fois par jour, ainsi qu'une fréquence accrue d'hyperplasie focale des cellules C de la thyroïde chez les mâles à la dose de 200 µg/kg 2 fois par jour, de même que chez les mâles et les femelles qui ont reçu la dose de 1 000 µg/kg 2 fois par jour. Chez le rat, une fréquence accrue de l'hyperplasie focale des cellules C de la thyroïde et de l'adénome non dépendante de la dose a été observée à toutes les doses, de même que du carcinome des cellules C aux doses de 200 et de 1 000 µg/kg 2 fois par jour chez les deux sexes.

La dose sans effet relative à la fréquence accrue d'hyperplasie thyroïdienne et d'adénome des cellules C n'a pas été établie chez le rat. Lorsque les valeurs des ASC moyennes relevées chez le rat étaient comparées à l'exposition clinique, l'exposition générale à la faible dose chez le rat était plus de 9 fois supérieure, alors que l'exposition générale aux doses élevées auxquelles des cas de carcinome des cellules C ont été observés était  $\geq 35$  fois supérieure. Chez la souris, les cas d'adénome des cellules C de la thyroïde lié au lixisénatide ont été observés uniquement chez les mâles ayant reçu la dose élevée de 1 000 µg/kg 2 fois par jour, chez qui l'exposition était 128 fois supérieure à celle des patients. La marge d'exposition à la dose sans effet de 200 µg/kg relative aux tumeurs était de 26 fois. La fréquence accrue de l'hyperplasie des cellules C de la thyroïde a été relevée aux doses de 200 (chez les mâles seulement) et de 1 000 µg/kg 2 fois par jour, la marge souris/humain à la dose sans effet de 40 µg/kg 2 fois par jour étant de 4 fois.

#### *Mutagenèse*

Le lixisénatide n'a pas été mutagène ou clastogène in vitro dans une batterie standard de tests de génotoxicité (mutagénicité bactérienne [Ames], aberration chromosomique sur lymphocytes humains in vitro, micronoyau de moelle osseuse de souris in vivo).

#### *Diminution de la fécondité*

Les résultats des études dans lesquelles des rats mâles et femelles ont reçu 2 fois par jour des doses sous-cutanées de 2, 29 ou 414 µg/kg avant l'accouplement et jusqu'au jour 6 de la gestation n'ont indiqué aucun effet indésirable sur la fertilité mâle ou femelle chez le rat à la dose la plus élevée, 414 µg/kg, soit environ 300 fois l'exposition systémique clinique obtenue avec une dose de 20 µg/jour sur la base de l'ASC plasmatique.

#### *Développement embryofœtal*

Le passage du lixisénatide à travers le placenta était limité, et des effets sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin ont été relevés en présence de toxicité maternelle. La perte de poids corporel et la diminution de la consommation de nourriture pourraient avoir contribué à la toxicité embryofœtale, mais un effet direct ne peut être exclu. Une relation entre la toxicité chez la mère et l'ossification squelettique et la croissance du fœtus est généralement acceptée, mais la corrélation avec les malformations viscérales et externes est moins bien établie.

Chez les rates gestantes qui ont reçu des doses sous-cutanées de 2,5, de 35 ou de 500 µg/kg 2 fois par jour (5, 70 ou 1 000 µg/kg/jour) du 6<sup>e</sup> jour de gestation au 17<sup>e</sup> (organogenèse), une toxicité maternelle a été relevée à toutes les doses, se manifestant par des signes cliniques, une

diminution du poids corporel et une réduction de la consommation de nourriture initialement dépendantes de la dose. Chez les fœtus, il a été observé que la croissance et l'ossification avaient tendance à être retardées de façon proportionnelle à la dose. Toutes les doses ont entraîné des cas uniques de malformations fœtales : une microphtalmie (5 µg/kg/jour), une anophtalmie et une hernie diaphragmatique (chacune chez 1 fœtus à la dose de 70 µg/kg/jour), ainsi que des malformations squelettiques multiples similaires chez un fœtus dont le développement était retardé de chacun des groupes de dose. Ainsi, la dose sans effet nocif observé relative à la toxicité embryofœtale était de moins de 5 µg/kg/jour (ASC < exposition clinique).

Deux études sur le développement embryofœtal ont été réalisées chez le lapin. Au cours de l'étude sur les doses élevées, le lixisédatide a été administré par voie sous-cutanée à raison de 5, de 50 et de 500 µg/kg/jour, 2 fois par jour (à environ 8 heures d'intervalle) du 6<sup>e</sup> jour de gestation au 18<sup>e</sup> jour. Lors de l'étude de suivi, les doses administrées s'établissaient à 0,3, à 2 et à 5 µg/kg/jour. Le traitement par le lixisédatide administré à raison de  $\geq 2$  µg/kg/jour a entraîné une diminution de l'activité motrice, une horripilation, une diminution de la consommation de nourriture et d'eau, ainsi qu'une diminution initiale du poids corporel suivie d'une diminution du gain de poids corporel. Une légère augmentation des pertes après l'implantation et la diminution du nombre de fœtus vivants qui y était associée ont été observées à la dose de 500 µg/kg/jour. Une augmentation des malformations fœtales a été relevée aux doses  $\geq 5$  µg/kg/jour (4 fois l'exposition clinique). Au cours de l'étude sur les doses élevées, on a signalé 5 cas de malformations multiples (2 à 5 µg/kg/jour, 2 à 50 µg/kg/jour et 1 à 500 µg/kg/jour), de même que des malformations uniques à toutes les doses. De plus, une tendance vers une augmentation du nombre de fœtus présentant des anomalies des sternèbres et un retard dans l'ossification a été observée. La dose sans effet nocif observé relative à la toxicité maternelle chez la lapine était de 0,3 µg/kg/jour et celle relative au développement embryofœtal était de 2 µg/kg/jour. À ces doses, les valeurs de l'ASC étaient inférieure et 2 fois supérieure à l'exposition clinique, respectivement.

#### *Développement périnatal et postnatal*

Le lixisédatide a été administré par voie sous-cutanée à des rates en période d'accouplement (génération F0) à raison de 4, de 40 et de 400 µg/kg/jour (2, 20 et 200 µg/kg/jour, 2 fois par jour) du 6<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour de lactation. Des signes cliniques, ainsi qu'une diminution initiale du poids corporel, un poids corporel moindre pendant toute la période d'administration du médicament et une consommation réduite de nourriture ont été observés à toutes les doses. À la dose de 400 µg/kg/jour, une légère augmentation de la mortalité des nouveau-nés a été relevée, ainsi que des petits présentant un retard de croissance important et des malformations squelettiques multiples. Le nombre de petits vivants par portée qui présentaient une succion insuffisante était légèrement accru, et la croissance du pelage était légèrement retardée aux doses de 40 et de 400 µg/kg/jour, mais aucun autre effet sur l'atteinte des étapes développement, la fonction sensorielle, le développement moteur, la mémoire, l'apprentissage et la fonction reproductrice de la génération F1 n'a été signalé. La dose sans effet nocif observé chez les mères F0 n'a pas été établie (< 4 µg/kg/jour), alors que celle relative à la toxicité chez les animaux de la génération F1 était de 4 µg/kg/jour. D'après les valeurs de l'exposition générale chez les rates gravides extrapolées des données toxicocinétiques obtenues dans l'étude déterminante sur le développement embryofœtal, l'exposition à la dose de 400 µg/kg/jour ayant entraîné des malformations était plus de 32 fois supérieure à celle des patients, alors que



l'exposition à la dose de 4 µg/kg/jour était susceptible d'être inférieure aux doses thérapeutiques.

#### *Toxicité juvénile*

Des études sur la toxicité juvénile ont été réalisées chez le rat et le chien. Les résultats obtenus dans cette étude avaient déjà tous été relevés au cours des études menées chez des animaux adultes et aucun n'a été jugé lié à une diminution du poids corporel ou de la consommation de nourriture.

## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

### Pr ADLYXINE<sup>MC</sup> Lixisénaïde

**Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ADLYXINE et à chaque renouvellement de prescription. Les renseignements présentés ici sont un résumé et ne couvrent pas tout. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'ADLYXINE.**

#### **Pourquoi ADLYXINE est-il utilisé?**

ADLYXINE est utilisé avec un régime alimentaire et l'exercice pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2. Il est utilisé en association avec les médicaments suivants lorsque ces derniers ne réussissent plus à maîtriser suffisamment la glycémie lorsqu'ils sont employés seuls :

- la metformine;
- une sulfonylurée (seule ou en association avec la metformine);
- la pioglitazone (seule ou en association avec la metformine);
- une insuline basale (seule ou en association avec la metformine).

#### **Comment ADLYXINE agit-il?**

ADLYXINE appartient à une catégorie de médicaments appelés *analogues du peptide-1 apparenté au glucagon* (GLP-1). ADLYXINE aide votre corps à libérer plus d'insuline lorsque le taux de sucre dans votre sang est élevé. Cela vous aide à mieux maîtriser le taux de sucre dans votre sang.

#### **Quels sont les ingrédients d'ADLYXINE?**

Ingrédient actif : lixisénaïde

Excipients : Glycérol, solution d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, métacrésol, méthionine, acétate de sodium trihydraté, eau pour injection.

#### **ADLYXINE est offert sous les formes posologiques suivantes :**

Solution injectable stérile dans un stylo prérempli de 3 mL.

Chaque stylo contient 14 doses de :

- 50 µg/mL (10 µg/dose) (stylo vert);
- 100 µg/mL (20 µg/dose) (stylo bourgogne).

Les aiguilles pour le stylo ne sont pas comprises.

#### **Ne prenez pas ADLYXINE si :**

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients d'ADLYXINE;
- vous souffrez de diabète de type 1;
- vous êtes atteint d'acidocétose diabétique (une complication grave du diabète)
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;

- vous avez moins de 18 ans.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ADLYXINE afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation d'ADLYXINE.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous souffrez ou avez déjà souffert de pancréatite (inflammation du pancréas);
- vous présentez des calculs biliaires (calculs de la vésicule biliaire), une hypertriglycéridémie (taux élevé de gras dans le sang) ou vous êtes alcoolique;
- vous souffrez d'une maladie gastro-intestinale grave, y compris une maladie appelée *gastroparésie*;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie inflammatoire de l'intestin comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- vous avez subi ou vous subirez une intervention chirurgicale à l'estomac ou à l'intestin;
- vous présentez une anomalie cardiaque ou vous des troubles du rythme cardiaque comme un pouls rapide ou un rythme cardiaque irrégulier;
- vous prenez aussi une sulfonilurée. La prise d'ADLYXINE avec une sulfonilurée peut augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang);
- vous prenez aussi une insuline basale. La prise d'ADLYXINE avec de l'insuline peut augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang);
- vous prenez aussi une insuline à action rapide ou à courte durée d'action. ADLYXINE n'a pas été étudié en association avec ce type d'insuline.
- vous ou un membre de votre famille avez ou avez déjà eu un type de cancer de la thyroïde appelé *carcinome médullaire de la thyroïde*;
- vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'une maladie congénitale des glandes endocrines appelée *syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2*;
- vous présentez des problèmes de rein graves ou vous souffrez d'insuffisance rénale terminale ou encore vous faites de la dialyse;
- vous êtes atteint de 65 ans et plus;
- vous êtes allergique à d'autres médicaments de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1.

**Autres mises en garde à connaître :**

N'injectez pas ADLYXINE dans une veine ou un muscle. Le médicament doit être injecté sous la peau uniquement.

Ne partagez pas ADLYXINE avec une autre personne. Vous pourriez transmettre une infection à cette personne ou être infecté par cette personne.

ADLYXINE peut modifier le fonctionnement de vos reins. Votre médecin procédera à des analyses sanguines pour évaluer le fonctionnement de vos reins avant et pendant votre traitement par ADLYXINE.

La prise d'ADLYXINE avec une sulfonilurée ou de l'insuline peut augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Lorsqu'ADLYXINE est utilisé avec une

sulfonylurée ou une insuline, prenez les précautions nécessaires afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médecines douces.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec ADLYXINE :**

- médicaments de la classe des sulfonylurées utilisés pour maîtriser la glycémie, comme le glyburide, le gliclazide et le glimépiride;
- insuline basale utilisée pour maîtriser la glycémie, comme l'insuline glargine et l'insuline NPH;
- médicaments qui accélèrent la fréquence cardiaque ou qui modifient le rythme cardiaque;
- warfarine, anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang);
- pilules contraceptives;
- acétaminophène, utilisé pour soulager la douleur et la fièvre;
- atorvastatine, utilisée pour abaisser le taux de cholestérol;
- antibiotiques;
- autres médicaments pris par voie orale (par la bouche).

ADLYXINE ralentit la vidange de l'estomac. Il peut interagir avec les médicaments qui doivent passer à travers l'estomac rapidement comme :

- les pilules contraceptives : prenez ces médicaments au moins 1 heure avant ou au moins 11 heures après l'injection d'ADLYXINE.
- les antibiotiques : prenez ces médicaments au moins 1 heure avant l'injection d'ADLYXINE.
- l'acétaminophène : prenez ce médicament au moins 1 heure avant l'injection d'ADLYXINE.
- l'atorvastatine : prenez ce médicament au moins 1 heure avant l'injection d'ADLYXINE.
- Demandez à votre professionnel de la santé à quel moment vous devriez prendre tout autre médicament qui est administré par voie orale (par la bouche).

Prendre d'autres médicaments utilisés pour traiter le diabète comme ceux de la classe des sulfonylurées ou l'insuline basale en association avec ADLYXINE peut entraîner une baisse trop importante du taux de sucre dans votre sang (hypoglycémie). Demandez à votre professionnel de la santé à quelle fréquence vous devriez vérifier votre taux de sucre sanguin. Votre fournisseur de soins de santé pourrait également décider d'ajuster la dose de votre sulfonylurée ou de votre insuline basale.

**Comment prendre ADLYXINE :**

- Lisez le **Mode d'emploi du stylo** inclus dans l'emballage pour obtenir des instructions complètes sur la façon d'utiliser le stylo ADLYXINE et comment injecter ADLYXINE.
- Avant d'utiliser ADLYXINE pour la première fois, consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment l'utiliser adéquatement.

- Utilisez ADLYXINE en suivant exactement les recommandations de votre médecin.
- Les aiguilles pour le stylo ne sont pas comprises. Demandez à votre professionnel de la santé quelles aiguilles utiliser.
- Vous devez activer votre stylo ADLYXINE avant de l'utiliser pour la première fois. Activez votre stylo une seule fois.
- ADLYXINE est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Vous devez faire votre injection dans le haut de la jambe (cuisse), dans le ventre (abdomen) ou dans le haut du bras. Vous devez changer de site d'injection chaque jour. Si vous faites l'injection dans la même région (cuisse, abdomen ou haut du bras), vous devez changer chaque jour le point d'injection dans cette région.
- N'injectez pas ADLYXINE dans une veine ou un muscle.
- Ne partagez pas ADLYXINE avec une autre personne, même si l'aiguille a été changée. Vous pourriez transmettre une infection à cette personne ou être infecté par cette personne.
- N'utilisez pas ADLYXINE si la solution est colorée ou trouble, si vous voyez des particules ou s'il y a des signes de fuite. Examinez le liquide par la fenêtre du stylo; il doit être transparent et incolore.

#### **Dose habituelle :**

La dose initiale recommandée est de 10 µg 1 fois par jour pendant 14 jours. Votre dose sera augmentée à 20 µg 1 fois par jour le 15<sup>e</sup> jour. Si vous ne tolérez pas la dose de 20 µg 1 fois par jour, votre médecin pourrait réduire temporairement votre dose.

Prenez ADLYXINE 1 fois par jour, dans l'heure précédant un repas. Déterminez quel repas vous convient le mieux et prenez ADLYXINE avant ce même repas chaque jour.

#### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop d'ADLYXINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

- Si vous oubliez une dose d'ADLYXINE, injectez-la dans l'heure précédant le repas suivant.
- Ne prenez jamais 2 doses le même jour pour compenser une dose oubliée.
- Ne cessez pas d'utiliser ADLYXINE sans en parler à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser ADLYXINE, le taux de sucre dans votre sang pourrait augmenter.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ADLYXINE?**

Voici une liste non exhaustive des effets secondaires que vous pourriez éprouver lors de la prise d'ADLYXINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- nausées, vomissements;
- diarrhée;
- ballonnements, gaz;
- constipation;
- diminution de l'appétit;
- sécheresse de la bouche;
- douleur abdominale;
- maux d'estomac, brûlements d'estomac;
- transpiration excessive;
- ecchymoses (bleus), démangeaisons, rougeur ou douleur au site d'injection;
- faiblesse, fatigue;
- maux de tête, étourdissements;
- mal des transports;
- tremblements;
- nervosité;
- toux;
- nez qui coule ou bouché, éternuements;
- grippe (fièvre, fatigue, courbatures);
- douleur au dos;
- douleurs musculaires;
- infection des voies urinaires;
- battements cardiaques qui semblent trop rapides, forts ou irréguliers;
- vision trouble;
- perte de cheveux;
- éruption cutanée.

ADLYXINE peut entraîner l'obtention de résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera quand réaliser les analyses sanguines et il en interprétera les résultats.

ADLYXINE peut modifier le fonctionnement de vos reins. Votre médecin procédera à des analyses sanguines pour évaluer le fonctionnement de vos reins avant et pendant votre traitement par ADLYXINE.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) :</b> modification de l'humeur, modification de la vision, confusion, étourdissements, battements cardiaques rapides, sensation d'évanouissement, maux de tête, faim, tremblements, transpiration et faiblesse.	✓		
<b>RARE</b>			
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas) :</b> douleur abdominale intense et prolongée qui peut être accompagnée de vomissements; la douleur peut irradier vers le dos.			✓
<b>Déshydratation secondaire à des nausées, à des vomissements ou à une diarrhée prolongés ou à la consommation insuffisante de liquides :</b> sensation de tête légère et évanouissement, en particulier lors du passage de la position couchée à la position debout.			✓
<b>Problèmes de reins y compris l'insuffisance rénale :</b> tout changement de la quantité ou de la couleur (pâle ou foncée) de l'urine ou encore de la fréquence des mictions.			✓
<b>Réactions allergiques graves y compris l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke :</b> difficulté à respirer ou à avaler, démangeaisons, urticaire, évanouissement, risque de gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, éruption cutanée et rythme cardiaque très rapide.			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire pénible non mentionné dans le présent document ou l'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un

produit de santé à Santé Canada en :

- visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur.
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

Avant la première utilisation : conserver le stylo au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son emballage original afin de le protéger de la lumière. Ne pas congeler.

Après la première utilisation : conserver le stylo entre 2 °C et 30 °C pendant une période maximale de 14 jours. Ne pas ranger avec l'aiguille en place. Remettre le capuchon sur le stylo après l'utilisation pour le protéger de la lumière.

Jeter le stylo utilisé 14 jours après la première utilisation s'il a été chauffé ou congelé.

Garder le stylo hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet d'ADLYXINE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) et le site Web du fabricant, [www.sanofi.com](http://www.sanofi.com); vous pouvez également l'obtenir en téléphonant à sanofi-aventis au 1-888-852-6887.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

**Dernière révision le 23 mai 2017**



## MODE D'EMPLOI – Trousse de départ

### Mode d'emploi du stylo injecteur

 **Adlyxine**<sup>MC</sup>

Lixisénatide injectable

**50 mcg/ mL (3 mL/stylo)** et **100 mcg/ mL (3 mL/stylo)**



SANOFI 

Le **stylo ADLYXINE** est un stylo prérempli pour l'injection de lixisénatide. Votre professionnel de la santé a décidé que **ADLYXINE** est approprié pour vous en fonction de votre capacité à le manipuler. Discutez avec votre professionnel de la santé de la bonne technique d'injection avant d'utiliser **ADLYXINE**.

Trousse de départ – contient deux stylos préremplis de **14 doses** chacun.

Un stylo à 10 microgrammes (µg), chaque dose contenant **10 microgrammes dans 0,2 mL**.

Un stylo à 20 microgrammes (µg), chaque dose contenant **20 microgrammes dans 0,2 mL**.

## Section 1 – Informations importantes

**Lisez attentivement ces instructions avant d'utiliser votre stylo ADLYXINE.**

**Si vous n'êtes pas en mesure d'utiliser votre stylo ADLYXINE ou de suivre toutes les instructions par vous-même, vous ne devez l'utiliser que si vous avez l'aide d'une personne qui est capable de suivre les instructions complètement.** Gardez ce feuillet à titre de référence. Si vous avez des questions sur ADLYXINE, posez-les à votre professionnel de la santé ou appelez sanofi-aventis au **1-888-852-6887**. Veuillez consulter le feuillet d'information au patient.

**Ne partagez pas votre stylo ADLYXINE avec quelqu'un d'autre, même si l'aiguille a été changée. Vous pourriez transmettre une infection grave à cette personne ou être gravement infecté par cette personne.**

### Informations sur le stylo ADLYXINE

ADLYXINE se présente sous la forme d'un stylo prérempli pour injection.

- **Injectez seulement une dose par jour.**
- Chaque stylo ADLYXINE contient 14 doses pré-réglées. Vous n'avez pas à mesurer chaque dose.
- Faites-vous expliquer la bonne technique d'injection par votre professionnel de la santé avant d'utiliser votre stylo.

### À propos de votre trousse de départ

- Le stylo vert contient 14 doses pré-réglées; chaque dose contient 10 microgrammes de ADLYXINE.
  - Le stylo bourgogne contient 14 doses pré-réglées; chaque dose contient 20 microgrammes de ADLYXINE.
- Vous devez commencer votre traitement avec le stylo ADLYXINE vert à 10 microgrammes. Vous devez d'abord utiliser les 14 doses contenues dans ce stylo. Utilisez ensuite le stylo ADLYXINE bourgogne à 20 microgrammes.

## About your ADLYXINE Pens

### Stylo ADLYXINE vert à 10 microgrammes



### Stylo ADLYXINE bourgogne à 20 microgrammes



- Vérifiez toujours l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous avez le bon stylo ADLYXINE et que la date de péremption n'est pas dépassée. Prendre le mauvais médicament peut être nuisible à votre santé.
- Injectez le médicament en utilisant ce stylo injecteur uniquement. Ne retirez jamais le médicament avec une seringue.

Le piston avancera le long de l'échelle de dose après chaque injection. Dans l'exemple ci-dessus, le nombre de doses indique qu'il reste 13 injections.



Piston noir

## À propos de l'aiguille (fournie séparément)



- Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection afin d'éviter toute contamination ou une éventuelle obstruction de l'aiguille.
- Utilisez uniquement des aiguilles approuvées pour être utilisées avec ADLYXINE. Demandez à votre professionnel de la santé quel calibre et quelle longueur d'aiguille vous conviennent le mieux.
- Prenez soin de ne pas piquer quelqu'un accidentellement avec l'aiguille. Cela pourrait transmettre une infection.

## Section 2 – Préparation

### Commencez par le stylo ADLYXINE vert à 10 mcg.

- N'activez pas le stylo ADLYXINE bourgogne à 20 µg avant d'avoir fini d'utiliser le stylo vert.

- Activez le stylo le jour même de votre première injection avec ce stylo.

### Activez votre nouveau stylo pour la première fois

- Avant d'injecter la première dose, vous devez activer le nouveau stylo. Il s'agit du processus d'« activation » qui ne doit être complété qu'une seule fois. Les étapes 1 à 5 ci-dessous vous indiquent comment l'effectuer.
- L'activation permet de confirmer que le stylo fonctionne correctement et que la dose de votre première injection sera la bonne.
- **Ne répétez pas** le processus d'activation plus d'une fois ou vous n'obtiendrez pas 14 doses de votre stylo ADLYXINE

Les illustrations ci-dessous vous montrent le changement de la fenêtre d'activation du bouton d'injection de votre stylo après l'activation.

#### Nouveau stylo

(fenêtre orange)

Le stylo doit être activé avant l'injection de votre première dose.



#### Stylo prêt pour les injections

(fenêtre blanche)

Le stylo est activé et prêt pour les injections.



## Comment activer votre nouveau stylo ADLYXINE

Étape  
1

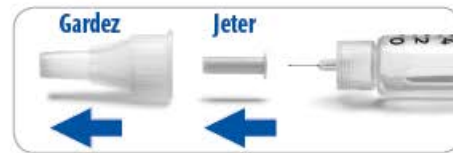
### Retirez le capuchon et vérifiez le stylo



- Vérifiez le liquide en regardant à travers la fenêtre du réservoir. Il devrait être limpide, incolore et sans particules. Sinon, n'utilisez pas ce stylo. Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vérifiez que la fenêtre d'activation est orange.

Étape  
2

## Vissez l'aiguille et retirez les capuchons de l'aiguille



- Utilisez toujours une **aiguille neuve** pour l'activation.
- Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille.
- Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la **vissez**.
- **Retirez** (sans dévisser) les capuchons extérieur et intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille afin de retirer l'aiguille plus tard.
- Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille lorsqu'elle est exposée.

Étape  
3

## Tirez le bouton d'injection



- **Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à l'arrêt.**
- La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.

Étape  
4

## Appuyez fermement sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour éliminer le liquide



- Dirigez l'aiguille vers un récipient approprié (comme un gobelet en carton ou un papier-mouchoir).
- **Appuyez à fond sur le bouton d'injection** pour éliminer le liquide. Vous pourriez ressentir ou entendre un « clic ». Gardez le bouton d'injection enfoncé puis comptez lentement jusqu'à deux.
- Si aucun liquide ne sort de l'aiguille, consultez la section Questions et réponses.
- **Vérifiez que la fenêtre d'activation est complètement blanche.**

Étape  
5

**Le stylo est maintenant activé.**

**Ne l'activez pas à nouveau.**

- Allez directement à **l'étape C de la section 3** pour votre première injection.
- Vous n'avez pas besoin de remplacer l'aiguille entre l'activation et votre première injection si vous effectuez l'injection immédiatement après l'activation.

M-718CC

## Section 3 – Utilisation quotidienne du stylo

Ne suivez ces consignes que lorsque la fenêtre d'activation est **blanche**. N'injectez qu'une dose par jour.



Étape  
A

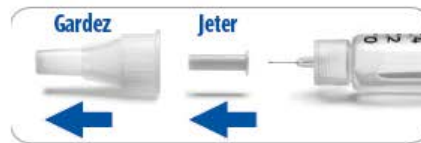
**Retirez le capuchon et vérifiez le stylo**



- Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous prenez le bon médicament.
- Vérifiez le liquide. Il devrait être limpide, incolore et sans particules. Sinon, n'utilisez pas ce stylo. En cas de bulles d'air, veuillez consulter la section Questions et réponses.
- Vérifiez le nombre de doses restant dans le stylo. Cela est indiqué par la position du piston noir.
- Vérifiez que la fenêtre d'activation est blanche. **Si elle est orange, reportez-vous à la section 2.**

Étape  
**B**

## Fixez une aiguille neuve et retirez les capuchons de l'aiguille



- Utilisez toujours une **aiguille neuve** lors de chaque injection.
- Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille.
- Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la **vissez**.
- **Retirez** (sans dévisser) les capuchons extérieur et intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille afin de retirer l'aiguille plus tard.
- Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille lorsqu'elle est exposée.

Étape  
**C**

## Tirez le bouton d'injection



- **Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à l'arrêt.**
- La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.

Étape  
**D**

## Appuyez sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour injecter la dose

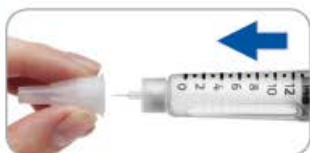


- Faites un pli avec la peau et insérez l'aiguille (voir la section Points d'injection pour savoir où effectuer l'injection).
- **Appuyez à fond sur le bouton d'injection.** Vous pourriez ressentir ou entendre un « clic ».
- **Maintenez le bouton d'injection enfoncé, tenez le stylo en place et comptez lentement jusqu'à deux avant de retirer l'aiguille de la peau.**
- **Si vous ne maintenez pas le bouton d'injection enfoncé ou retirez l'injecteur trop tôt, vous pourriez ne pas recevoir la dose complète.**
- Votre dose a maintenant été injectée. Retirez l'aiguille de la peau.



Étape  
**E**

## Retirez et jetez l'aiguille après chaque injection



- Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large. Maintenez l'aiguille droite et insérez-la dans le capuchon extérieur. Enfoncez-la bien.
- L'aiguille peut perforer le capuchon si elle a été mise de biais.



- Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large et serrez-le. Avec l'autre main, tournez votre stylo plusieurs fois pour enlever l'aiguille.
- Si l'aiguille ne sort pas la première fois, essayez de nouveau.



- Remettez le capuchon du stylo en place.
- Jetez l'aiguille dans un contenant résistant aux perforations (ou comme indiqué par votre professionnel de la santé).

Étape  
**F**

Répétez toutes les étapes de la section 3 pour chaque injection.  
Jetez un stylo 14 jours après son activation, même s'il reste encore du produit dedans.

## Section 4 – Passage au stylo bourgogne

### Fin d'utilisation du stylo vert à 10 mcg

Le stylo ADLYXINE vert à 10 mcg est vide lorsque le piston noir a atteint le zéro sur l'échelle de dose et lorsqu'on ne peut plus tirer complètement le bouton d'injection.



Lorsque le stylo ADLYXINE vert à 10 mcg est vide, vous devez poursuivre votre traitement le lendemain en utilisant le stylo ADLYXINE bourgogne à 20 mcg; celui-ci s'utilise exactement de la même manière.

## Utilisation du stylo bourgogne à 20 mcg

### Activation du stylo bourgogne à 20 mcg

Vous devez également activer le stylo

ADLYXINE bourgogne à 20 mcg avant de l'utiliser. Suivez toutes les étapes de la section 2.



### Utilisation du stylo bourgogne à 20 mcg

Pour injecter une dose avec le stylo ADLYXINE bourgogne à 20 mcg, suivez toutes les étapes de la section 3. Répétez les étapes de la section 3 pour vos injections quotidiennes jusqu'à ce que le stylo soit vide.

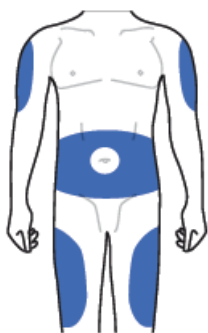
### Tableau de suivi des dates d'activation et d'élimination

Inscrivez dans ce tableau la date à laquelle vous avez activé votre stylo et la date à laquelle vous devez le jeter, 14 jours plus tard.

Stylo injecteur	Date d'activation	Date à laquelle le stylo doit être
10 microgrammes	___/___/___	___/___/___
20 microgrammes	___/___/___	___/___/___

## Points d'injection

Face



Dos



ADLYXINE doit être injecté sous la peau et peut être injecté dans une des zones indiquées ci-dessus en bleu : la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras. Demandez à votre professionnel de la santé comment effectuer l'injection correctement.

## Élimination de votre stylo

Remplacez le capuchon du stylo avant de jeter votre stylo ADLYXINE.

- Déposez le stylo ADLYXINE utilisé dans un contenant pour objets tranchants immédiatement après l'utilisation. Ne le jetez pas aux ordures ménagères.
- Si vous ne disposez pas d'un tel contenant, vous pouvez utiliser un récipient ménager qui :
  - est fait de plastique robuste;
  - est muni d'un couvercle étanche et résistant aux perforations, qui empêche les objets tranchants de sortir;
  - reste droit et stable pendant l'utilisation;
  - résiste aux fuites; et
  - est correctement étiqueté pour indiquer que des déchets dangereux s'y trouvent à l'intérieur.

Ces récipients doivent être fermés hermétiquement et éliminés de façon appropriée.



## Entreposage

### Informations générales

- Gardez vos stylos ADLYXINE dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.
- Protégez vos stylos ADLYXINE contre la poussière et la saleté.
- Remettez le capuchon du stylo en place après chaque utilisation pour le protéger de la lumière.
- N'utilisez pas ADLYXINE après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

### Avant l'activation du stylo :

- Conservez les stylos ADLYXINE inutilisés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Ne congelez pas les stylos ADLYXINE et ne les utilisez pas s'ils ont été congelés.
- Laissez votre stylo se réchauffer à la température ambiante avant de l'utiliser.

### Après l'activation du stylo :

- Une fois activé, conservez votre stylo ADLYXINE à une température entre 2 °C et 30 °C.
- Ne conservez pas votre stylo ADLYXINE avec l'aiguille fixée. La présence d'une aiguille sur le stylo peut entraîner une contamination et la pénétration d'air pouvant affecter l'exactitude de la dose.
- Une fois que votre stylo ADLYXINE est activé, il peut être utilisé pendant un maximum de 14 jours. Jetez un stylo ADLYXINE utilisé après 14 jours. Jetez-le même s'il reste encore du produit dedans.

## Entretien

- Manipulez votre stylo ADLYXINE avec soin.
- Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo ADLYXINE à l'aide d'un chiffon humide.
- Ne faites pas tremper, ne lavez pas et ne lubrifiez pas votre stylo ADLYXINE, car cela risquerait de l'endommager.
- Si vous pensez que votre stylo ADLYXINE est endommagé, ne l'utilisez pas. Obtenez-en un nouveau. N'essayez pas de réparer votre stylo.

## Questions et réponses

### **Que dois-je faire si j'oublie d'activer le stylo ADLYXINE ou si je me fais une injection avant l'activation?**

Si vous vous êtes fait une injection avant d'activer le stylo, ne corrigez pas votre erreur en vous faisant une deuxième injection. Demandez conseil à votre professionnel de la santé concernant la surveillance de votre glycémie.

### **Que dois-je faire s'il y a des bulles d'air dans le réservoir?**

Il est normal qu'il y ait de petites bulles d'air dans le réservoir; elles sont sans danger. Votre dose sera la bonne et vous pouvez continuer à suivre le mode d'emploi. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'aide.

### **Que dois-je faire si aucun liquide ne sort de l'aiguille pendant l'activation?**

L'aiguille pourrait être bloquée ou mal vissée. Retirez l'aiguille du stylo, fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes 4 et 5 de la section 2 seulement. Si aucun liquide ne sort de l'aiguille après cela, votre stylo ADLYXINE est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette trousse de départ ADLYXINE. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour de l'aide.

### **Que dois-je faire si le bouton d'injection est difficile à enfoncer complètement?**

L'aiguille pourrait être bloquée ou mal vissée. Retirez l'aiguille de la peau et enlevez l'aiguille du stylo. Fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes D et E de la section 3 seulement. S'il est encore difficile d'enfoncer le bouton d'injection, votre stylo ADLYXINE est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette trousse de départ ADLYXINE. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour de l'aide.

Si vous avez des questions sur ADLYXINE ou sur le diabète, posez-les à votre professionnel de la santé ou appelez sanofi-aventis Canada Inc. au **1-888-852-6887**.

## Mode d'emploi du stylo injecteur

 **Adlyxine**<sup>MC</sup>

Lixisénatide injectable

**50 mcg/ mL (3 mL/stylo)**

**10**  
mcg/dose

SANOFI 

Le **stylo ADLYXINE** est un stylo prérempli pour l'injection de lixisénatide. Votre professionnel de la santé a décidé que **ADLYXINE** est approprié pour vous en fonction de votre capacité à le manipuler. Discutez avec votre professionnel de la santé de la bonne technique d'injection avant d'utiliser **ADLYXINE**.

Un stylo injecteur prérempli contient 14 doses, chaque dose contenant **10 microgrammes dans 0,2 mL**.

## Section 1 – Informations Importantes

**Lisez attentivement ces instructions avant d'utiliser votre stylo ADLYXINE.**

**Si vous n'êtes pas en mesure d'utiliser votre stylo ADLYXINE ou de suivre toutes les instructions par vous-même, vous ne devez l'utiliser que si vous avez l'aide d'une personne qui est capable de suivre les instructions complètement.**

Gardez ce feuillet à titre de référence. Si vous avez des questions sur ADLYXINE, posez-les à votre professionnel de la santé ou appelez sanofi-aventis au **1-888-852-6887**. Veuillez consulter le feuillet d'information au patient.

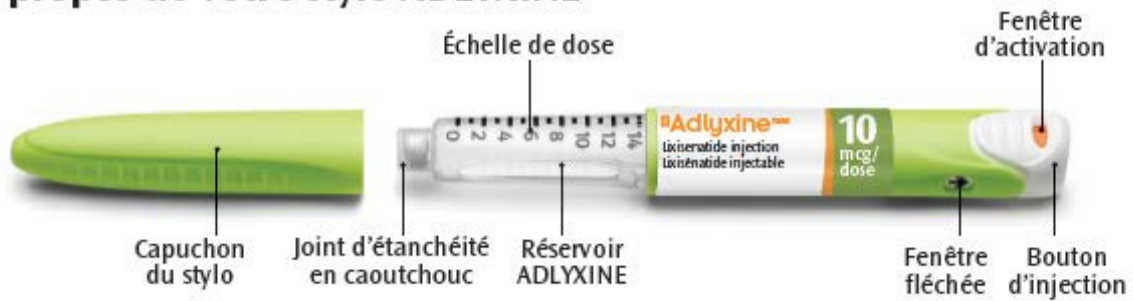
**Ne partagez pas votre stylo ADLYXINE avec quelqu'un d'autre, même si l'aiguille a été changée. Vous pourriez transmettre une infection grave à cette personne ou être gravement infecté par cette personne.**

### Informations sur le stylo ADLYXINE

ADLYXINE se présente sous la forme d'un stylo prérempli pour injection.

- **Injectez seulement une dose par jour.**
- Chaque stylo ADLYXINE contient 14 doses pré-réglées. Vous n'avez pas à mesurer chaque dose.
- Faites-vous expliquer la bonne technique d'injection par votre professionnel de la santé avant d'utiliser votre stylo.
- Demandez de l'aide si vous ne pouvez pas suivre toutes les instructions ou si vous avez des problèmes de manipulation du stylo, par exemple des problèmes de vue.

## À propos de votre stylo ADLYXINE



Le piston avancera le long de l'échelle de dose après chaque injection. Dans l'exemple ci-dessus, le nombre de doses indique qu'il reste 13 injections.



Piston noir

- Vérifiez toujours l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous avez le bon stylo ADLYXINE et que la date de péremption n'est pas dépassée. Prendre le mauvais médicament peut être nuisible à votre santé.
- Injectez le médicament en utilisant ce stylo injecteur uniquement. Ne retirez jamais le médicament avec une seringue.

## À propos de l'aiguille (fournie séparément)



- Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection afin d'éviter toute contamination ou une éventuelle obstruction de l'aiguille.
- Utilisez uniquement des aiguilles approuvées pour être utilisées avec ADLYXINE. Demandez à votre professionnel de la santé quel calibre et quelle longueur d'aiguille vous conviennent le mieux.
- Prenez soin de ne pas piquer quelqu'un accidentellement avec l'aiguille. Cela pourrait transmettre une infection.

## Section 2 – Préparation

Activez votre stylo le même jour que votre première injection avec ce stylo.

### Activez votre nouveau stylo pour la première fois

- **Avant d'injecter la première dose**, vous devez activer le nouveau stylo. Il s'agit du processus d'« activation » qui ne doit être complété qu'une seule fois. Les étapes 1 à 5 ci-dessous vous indiquent comment l'effectuer.
- L'activation permet de confirmer que le stylo fonctionne correctement et que la dose de votre première injection sera la bonne.
- **Ne répétez pas** le processus d'activation plus d'une fois ou vous n'obtiendrez pas 14 doses de votre stylo ADLYXINE.

Les illustrations ci-dessous vous montrent le changement de la fenêtre d'activation du bouton d'injection de votre stylo après l'activation.

#### Nouveau stylo

(fenêtre orange)

Le stylo doit être activé avant l'injection de votre première dose.



#### Stylo prêt pour les injections

(fenêtre blanche)

Le stylo est activé et prêt pour les injections.



## Comment activer votre nouveau stylo ADLYXINE

Étape  
1

### Retirez le capuchon et vérifiez le stylo



- Vérifiez le liquide en regardant à travers la fenêtre du réservoir. Il devrait être limpide, incolore et sans particules. Sinon, n'utilisez pas ce stylo. Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vérifiez que la fenêtre d'activation est orange.

Étape  
2

## Vissez l'aiguille et retirez les capuchons de l'aiguille



- Utilisez toujours une **aiguille neuve** pour l'activation.
- Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille.
- Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la **vissez**.
- **Retirez** (sans dévisser) les capuchons extérieur et intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille afin de retirer l'aiguille plus tard.
- Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille lorsqu'elle est exposée.

Étape  
3

## Tirez le bouton d'injection



- Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à l'arrêt.



- La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.

Étape  
4

## Appuyez fermement sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour éliminer le liquide



- Dirigez l'aiguille vers un récipient approprié (comme un gobelet en carton ou un papier-mouchoir).
- **Appuyez à fond sur le bouton d'injection** pour éliminer le liquide. Vous pourriez ressentir ou entendre un « clic ». Gardez le bouton d'injection enfoncé puis comptez lentement jusqu'à deux.
- Si aucun liquide ne sort de l'aiguille, consultez la section Questions et réponses.
- **Vérifiez que la fenêtre d'activation est complètement blanche.**

Étape  
5

## Le stylo est maintenant activé.

Ne l'activez pas à nouveau.

- Allez directement à **l'étape C de la section 3** pour votre première injection.
- Vous **n'avez pas** besoin de remplacer l'aiguille entre l'activation et votre première injection si vous effectuez l'injection immédiatement après l'activation.

## Section 3 – Utilisation quotidienne du stylo

Ne suivez ces consignes que lorsque la fenêtre d'activation est **blanche**.

N'injectez qu'**une dose** par jour.



### Étape A

#### Retirez le capuchon et vérifiez le stylo



- Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous prenez le bon médicament.
- Vérifiez le liquide. Il devrait être limpide, incolore et sans particules. Sinon, n'utilisez pas ce stylo. En cas de bulles d'air, veuillez consulter la section Questions et réponses.
- Vérifiez le nombre de doses restant dans le stylo. Cela est indiqué par la position du piston noir.
- Vérifiez que la fenêtre d'activation est blanche. **Si elle est orange, reportez-vous à la section 2.**

### Étape B

#### Fixez une aiguille neuve et retirez les capuchons de l'aiguille



- Utilisez toujours une **aiguille neuve** lors de chaque injection.
- Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille.
- Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la **vissez**.
- **Retirez** (sans dévisser) les capuchons extérieur et intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille afin de retirer l'aiguille plus tard.
- Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille lorsqu'elle est exposée.



Étape  
C

### Tirez le bouton d'injection



- Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à l'arrêt.



- La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.

Étape  
D

### Appuyez sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour injecter la dose



- Faites un pli avec la peau et insérez l'aiguille (voir la section Points d'injection pour savoir où effectuer l'injection).
- **Appuyez à fond sur le bouton d'injection.** Vous pourriez ressentir ou entendre un « clic ».
- **Maintenez le bouton d'injection enfoncé, tenez le stylo en place et comptez lentement jusqu'à deux avant de retirer l'aiguille de la peau.**
- **Si vous ne maintenez pas le bouton d'injection enfoncé ou retirez l'injecteur trop tôt, vous pourriez ne pas recevoir la dose complète.**
- Votre dose a maintenant été injectée. Retirez l'aiguille de la peau.



Étape  
**E**

## Retirez et jetez l'aiguille après chaque injection



- Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large. Maintenez l'aiguille droite et insérez-la dans le capuchon extérieur. Enfoncez-la bien.

- L'aiguille peut perforer le capuchon si elle a été mise de biais.



- Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large et serrez-le. Avec l'autre main, tournez votre stylo plusieurs fois pour enlever l'aiguille.

- Si l'aiguille ne sort pas la première fois, essayez de nouveau.



- Remettez le capuchon du stylo en place.
- Jetez l'aiguille dans un contenant résistant aux perforations (ou comme indiqué par votre professionnel de la santé).

Étape  
**F**

**Répétez toutes les étapes de la section 3 pour chaque injection.**

**Jetez un stylo 14 jours après son activation, même s'il reste encore du produit dedans.**

## Tableau de suivi des dates d'activation et d'élimination.

Inscrivez dans ce tableau la date à laquelle vous avez activé votre stylo et la date à laquelle vous devez le jeter, 14 jours plus tard.

Stylo injecteur	Date d'activation	Date d'élimination
1	___/___/___	___/___/___
2	___/___/___	___/___/___

## Entreposage

### Informations générales

- Gardez vos stylos ADLYXINE dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.
- Protégez vos stylos ADLYXINE contre la poussière et la saleté.
- Remettez le capuchon du stylo en place après chaque utilisation pour le protéger de la lumière.
- N'utilisez pas ADLYXINE après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

### Avant l'activation du stylo :

- Conservez les stylos ADLYXINE inutilisés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Ne congelez pas les stylos ADLYXINE et ne les utilisez pas s'ils ont été congelés.
- Laissez votre stylo se réchauffer à la température ambiante avant de l'utiliser.

### Après l'activation du stylo :

- Une fois activé, conservez votre stylo ADLYXINE à une température entre 2 °C et 30 °C.
- Ne conservez pas votre stylo ADLYXINE avec l'aiguille fixée. La présence d'une aiguille sur le stylo peut entraîner une contamination et la pénétration d'air pouvant affecter l'exactitude de la dose.
- Une fois que votre stylo ADLYXINE est activé, il peut être utilisé pendant un maximum de 14 jours. Jetez un stylo ADLYXINE utilisé après 14 jours. Jetez-le même s'il reste encore du produit dedans.

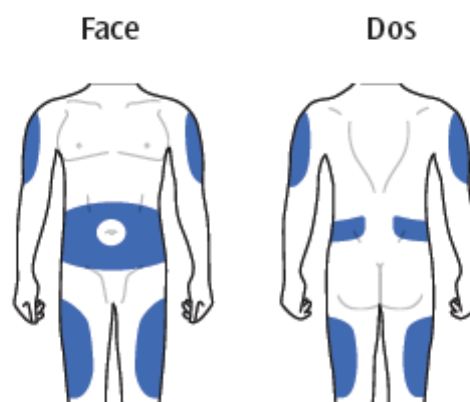
## Élimination de votre stylo

Remplacez le capuchon du stylo avant de jeter votre stylo ADLYXINE.

- Déposez le stylo ADLYXINE utilisé dans un contenant pour objets tranchants immédiatement après l'utilisation. Ne le jetez pas aux ordures ménagères.
- Si vous ne disposez pas d'un tel contenant, vous pouvez utiliser un récipient ménager qui :
  - est fait de plastique robuste;
  - est muni d'un couvercle étanche et résistant aux perforations, qui empêche les objets tranchants de sortir;
  - reste droit et stable pendant l'utilisation;
  - résiste aux fuites; et
  - est correctement étiqueté pour indiquer que des déchets dangereux s'y trouvent à l'intérieur.

Ces récipients doivent être fermés hermétiquement et éliminés de façon appropriée.

## Points d'injection



ADLYXINE doit être injecté sous la peau et peut être injecté dans une des zones indiquées ci-dessus en bleu : la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras. Demandez à votre professionnel de la santé comment effectuer l'injection correctement.

## Entretien

- Manipulez votre stylo ADLYXINE avec soin.
- Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo ADLYXINE à l'aide d'un chiffon humide.
- Ne faites pas tremper, ne lavez pas et ne lubrifiez pas votre stylo ADLYXINE, car cela risquerait de l'endommager.
- Si vous pensez que votre stylo ADLYXINE est endommagé, ne l'utilisez pas. Obtenez-en un nouveau. N'essayez pas de réparer votre stylo.

## Questions et réponses

### **Que dois-je faire si j'oublie d'activer le stylo ADLYXINE ou si je me fais une injection avant l'activation?**

Si vous vous êtes fait une injection avant d'activer le stylo, ne corrigez pas votre erreur en vous faisant une deuxième injection. Demandez conseil à votre professionnel de la santé concernant la surveillance de votre glycémie.

### **Que dois-je faire s'il y a des bulles d'air dans le réservoir?**

Il est normal qu'il y ait de petites bulles d'air dans le réservoir; elles sont sans danger. Votre dose sera la bonne et vous pouvez continuer à suivre le mode d'emploi. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'aide.

### **Que dois-je faire si aucun liquide ne sort de l'aiguille pendant l'activation?**

L'aiguille pourrait être bloquée ou mal vissée. Retirez l'aiguille du stylo, fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes 4 et 5 de la section 2 seulement. Si aucun liquide ne sort de l'aiguille après cela, votre stylo ADLYXINE est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette trousse de départ ADLYXINE. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour de l'aide.

### **Que dois-je faire si le bouton d'injection est difficile à enfoncer complètement?**

L'aiguille pourrait être bloquée ou mal vissée. Retirez l'aiguille de la peau et enlevez l'aiguille du stylo. Fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes D et E de la section 3 seulement. S'il est encore difficile d'enfoncer le bouton d'injection, votre stylo ADLYXINE est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette trousse de départ ADLYXINE. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour de l'aide.

Si vous avez des questions sur ADLYXINE ou sur le diabète, posez-les à votre professionnel de la santé ou appelez sanofi-aventis Canada Inc. au **1-888-852-6887**.

## Mode d'emploi du stylo injecteur

 **Adlyxine**<sup>MC</sup>

Lixisénatide injectable

**100 mcg/ mL (3 mL/stylo)**

**20**  
mcg/dose

SANOFI 

Le **stylo ADLYXINE** est un stylo prérempli pour l'injection de lixisénatide. Votre professionnel de la santé a décidé que **ADLYXINE** est approprié pour vous en fonction de votre capacité à le manipuler. Discutez avec votre professionnel de la santé de la bonne technique d'injection avant d'utiliser **ADLYXINE**.

Un stylo injecteur prérempli contient 14 doses, chaque dose contenant **20 microgrammes dans 0,2 mL**.

## Section 1 – Informations Importantes

**Lisez attentivement ces instructions avant d'utiliser votre stylo ADLYXINE.**

**Si vous n'êtes pas en mesure d'utiliser votre stylo ADLYXINE ou de suivre toutes les instructions par vous-même, vous ne devez l'utiliser que si vous avez l'aide d'une personne qui est capable de suivre les instructions complètement.**

Gardez ce feuillet à titre de référence. Si vous avez des questions sur ADLYXINE, posez-les à votre professionnel de la santé ou appelez sanofi-aventis au **1-888-852-6887**. Veuillez consulter le feuillet d'information au patient.

**Ne partagez pas votre stylo ADLYXINE avec quelqu'un d'autre, même si l'aiguille a été changée. Vous pourriez transmettre une infection grave à cette personne ou être gravement infecté par cette personne.**

### Informations sur le stylo ADLYXINE

ADLYXINE se présente sous la forme d'un stylo prérempli pour injection.

- **Injectez seulement une dose par jour.**
- Chaque stylo ADLYXINE contient 14 doses pré-réglées. Vous n'avez pas à mesurer chaque dose.
- Faites-vous expliquer la bonne technique d'injection par votre professionnel de la santé avant d'utiliser votre stylo.
- Demandez de l'aide si vous ne pouvez pas suivre toutes les instructions ou si vous avez des problèmes de manipulation du stylo, par exemple des problèmes de vue.

## À propos de votre stylo ADLYXINE



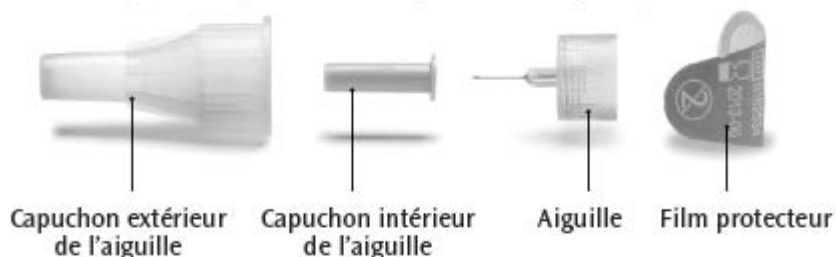
Le piston avancera le long de l'échelle de dose après chaque injection. Dans l'exemple ci-dessus, le nombre de doses indique qu'il reste 13 injections.



Piston noir

- Vérifiez toujours l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous avez le bon stylo ADLYXINE et que la date de péremption n'est pas dépassée. Prendre le mauvais médicament peut être nuisible à votre santé.
- Injectez le médicament en utilisant ce stylo injecteur uniquement. Ne retirez jamais le médicament avec une seringue.

## À propos de l'aiguille (fournie séparément)



- Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection afin d'éviter toute contamination ou une éventuelle obstruction de l'aiguille.
- Utilisez uniquement des aiguilles approuvées pour être utilisées avec ADLYXINE. Demandez à votre professionnel de la santé quel calibre et quelle longueur d'aiguille vous conviennent le mieux.
- Prenez soin de ne pas piquer quelqu'un accidentellement avec l'aiguille. Cela pourrait transmettre une infection.

## Section 2 – Préparation

Activez votre stylo le même jour que votre première injection avec ce stylo.

### Activez votre nouveau stylo pour la première fois

- Avant d'injecter la première dose, vous devez activer le nouveau stylo. Il s'agit du processus d'« activation » qui ne doit être complété qu'une seule fois. Les étapes 1 à 5 ci-dessous vous indiquent comment l'effectuer.
- L'activation permet de confirmer que le stylo fonctionne correctement et que la dose de votre première injection sera la bonne.
- **Ne répétez pas** le processus d'activation plus d'une fois ou vous n'obtiendrez pas 14 doses de votre stylo ADLYXINE.

Les illustrations ci-dessous vous montrent le changement de la fenêtre d'activation du bouton d'injection de votre stylo après l'activation.

#### Nouveau stylo (fenêtre orange)

Le stylo doit être activé avant l'injection de votre première dose.



#### Stylo prêt pour les injections (fenêtre blanche)

Le stylo est activé et prêt pour les injections.



## Comment activer votre nouveau stylo ADLYXINE

Étape  
1

### Retirez le capuchon et vérifiez le stylo



- Vérifiez le liquide en regardant à travers la fenêtre du réservoir. Il devrait être limpide, incolore et sans particules. Sinon, n'utilisez pas ce stylo. Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vérifiez que la fenêtre d'activation est orange.

Étape  
2

## Vissez l'aiguille et retirez les capuchons de l'aiguille



- Utilisez toujours une **aiguille neuve** pour l'activation.
- Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille.
- Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la **vissez**.
- **Retirez** (sans dévisser) les capuchons extérieur et intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille afin de retirer l'aiguille plus tard.
- Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille lorsqu'elle est exposée.

Étape  
3

## Tirez le bouton d'injection



- **Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à l'arrêt.**



- La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.



Étape  
4

## Appuyez fermement sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour éliminer le liquide



- Dirigez l'aiguille vers un récipient approprié (comme un gobelet en carton ou un papier-mouchoir).
- **Appuyez à fond sur le bouton d'injection** pour éliminer le liquide. Vous pourriez ressentir ou entendre un « clic ». Gardez le bouton d'injection enfoncé puis comptez lentement jusqu'à deux.
- Si aucun liquide ne sort de l'aiguille, consultez la section Questions et réponses.
- **Vérifiez que la fenêtre d'activation est complètement blanche.**

Étape  
5

## Le stylo est maintenant activé.

Ne l'activez pas à nouveau.

- Allez directement à **l'étape C de la section 3** pour votre première injection.
- Vous **n'avez pas** besoin de remplacer l'aiguille entre l'activation et votre première injection si vous effectuez l'injection immédiatement après l'activation.

## Section 3 – Utilisation quotidienne du stylo

Ne suivez ces consignes que lorsque la fenêtre d'activation est **blanche**.

N'injectez qu'**une dose** par jour.



### Étape A

#### Retirez le capuchon et vérifiez le stylo



- Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous prenez le bon médicament.
- Vérifiez le liquide. Il devrait être limpide, incolore et sans particules. Sinon, n'utilisez pas ce stylo. En cas de bulles d'air, veuillez consulter la section Questions et réponses.
- Vérifiez le nombre de doses restant dans le stylo. Cela est indiqué par la position du piston noir.
- Vérifiez que la fenêtre d'activation est blanche. **Si elle est orange, reportez-vous à la section 2.**

### Étape B

#### Fixez une aiguille neuve et retirez les capuchons de l'aiguille



- Utilisez toujours une **aiguille neuve** lors de chaque injection.
- Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille.
- Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la **vissez**.
- **Retirez** (sans dévisser) les capuchons extérieur et intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille afin de retirer l'aiguille plus tard.
- Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille lorsqu'elle est exposée.

Étape  
C

## Tirez le bouton d'injection



- Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à l'arrêt.



- La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.

Étape  
D

## Appuyez sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour injecter la dose



- Faites un pli avec la peau et insérez l'aiguille (voir la section Points d'injection pour savoir où effectuer l'injection).
- **Appuyez à fond sur le bouton d'injection.** Vous pourriez ressentir ou entendre un « clic ».
- **Maintenez le bouton d'injection enfoncé, tenez le stylo en place et comptez lentement jusqu'à deux avant de retirer l'aiguille de la peau.**
- **Si vous ne maintenez pas le bouton d'injection enfoncé ou retirez l'injecteur trop tôt, vous pourriez ne pas recevoir la dose complète.**
- Votre dose a maintenant été injectée. Retirez l'aiguille de la peau.



Étape  
**E**

## Retirez et jetez l'aiguille après chaque injection



- Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large. Maintenez l'aiguille droite et insérez-la dans le capuchon extérieur. Enfoncez-la bien.

- L'aiguille peut perforer le capuchon si elle a été mise de biais.



- Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large et serrez-le. Avec l'autre main, tournez votre stylo plusieurs fois pour enlever l'aiguille.

- Si l'aiguille ne sort pas la première fois, essayez de nouveau.



- Remettez le capuchon du stylo en place.

- Jetez l'aiguille dans un contenant résistant aux perforations (ou comme indiqué par votre professionnel de la santé).

Étape  
**F**

**Répétez toutes les étapes de la section 3 pour chaque injection.**

**Jetez un stylo 14 jours après son activation, même s'il reste encore du produit dedans.**

### Tableau de suivi des dates d'activation et d'élimination.

Inscrivez dans ce tableau la date à laquelle vous avez activé votre stylo et la date à laquelle vous devez le jeter, 14 jours plus tard.

Stylo injecteur	Date d'activation	Date d'élimination
1	___/___/___	___/___/___
2	___/___/___	___/___/___

## Entreposage

### Informations générales

- Gardez vos stylos ADLYXINE dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.
- Protégez vos stylos ADLYXINE contre la poussière et la saleté.
- Remettez le capuchon du stylo en place après chaque utilisation pour le protéger de la lumière.
- N'utilisez pas ADLYXINE après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

### Avant l'activation du stylo :

- Conservez les stylos ADLYXINE inutilisés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Ne congélez pas les stylos ADLYXINE et ne les utilisez pas s'ils ont été congelés.
- Laissez votre stylo se réchauffer à la température ambiante avant de l'utiliser.

### Après l'activation du stylo :

- Une fois activé, conservez votre stylo ADLYXINE à une température entre 2 °C et 30 °C.
- Ne conservez pas votre stylo ADLYXINE avec l'aiguille fixée. La présence d'une aiguille sur le stylo peut entraîner une contamination et la pénétration d'air pouvant affecter l'exactitude de la dose.
- Une fois que votre stylo ADLYXINE est activé, il peut être utilisé pendant un maximum de 14 jours. Jetez un stylo ADLYXINE utilisé après 14 jours. Jetez-le même s'il reste encore du produit dedans.

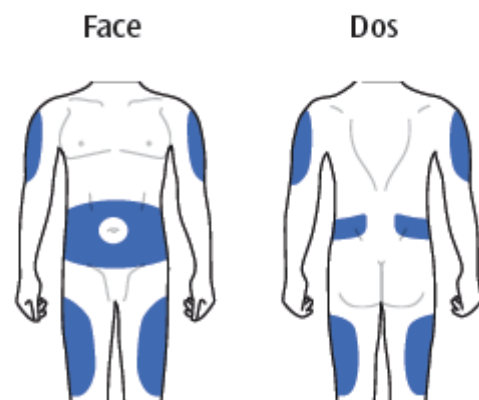
## Élimination de votre stylo

Remplacez le capuchon du stylo avant de jeter votre stylo ADLYXINE.

- Déposez le stylo ADLYXINE utilisé dans un contenant pour objets tranchants immédiatement après l'utilisation. Ne le jetez pas aux ordures ménagères.
- Si vous ne disposez pas d'un tel contenant, vous pouvez utiliser un récipient ménager qui :
  - est fait de plastique robuste;
  - est muni d'un couvercle étanche et résistant aux perforations, qui empêche les objets tranchants de sortir;
  - reste droit et stable pendant l'utilisation;
  - résiste aux fuites; et
  - est correctement étiqueté pour indiquer que des déchets dangereux s'y trouvent à l'intérieur.

Ces récipients doivent être fermés hermétiquement et éliminés de façon appropriée.

## Points d'injection



ADLYXINE doit être injecté sous la peau et peut être injecté dans une des zones indiquées ci-dessus en bleu : la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras. Demandez à votre professionnel de la santé comment effectuer l'injection correctement.

## Entretien

- Manipulez votre stylo ADLYXINE avec soin.
- Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo ADLYXINE à l'aide d'un chiffon humide.
- Ne faites pas tremper, ne lavez pas et ne lubrifiez pas votre stylo ADLYXINE, car cela risquerait de l'endommager.
- Si vous pensez que votre stylo ADLYXINE est endommagé, ne l'utilisez pas. Obtenez-en un nouveau. N'essayez pas de réparer votre stylo.

## Questions et réponses

### **Que dois-je faire si j'oublie d'activer le stylo ADLYXINE ou si je me fais une injection avant l'activation?**

Si vous vous êtes fait une injection avant d'activer le stylo, ne corrigez pas votre erreur en vous faisant une deuxième injection. Demandez conseil à votre professionnel de la santé concernant la surveillance de votre glycémie.

### **Que dois-je faire s'il y a des bulles d'air dans le réservoir?**

Il est normal qu'il y ait de petites bulles d'air dans le réservoir; elles sont sans danger. Votre dose sera la bonne et vous pouvez continuer à suivre le mode d'emploi. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'aide.

### **Que dois-je faire si aucun liquide ne sort de l'aiguille pendant l'activation?**

L'aiguille pourrait être bloquée ou mal vissée. Retirez l'aiguille du stylo, fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes 4 et 5 de la section 2 seulement. Si aucun liquide ne sort de l'aiguille après cela, votre stylo ADLYXINE est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette trousse de départ ADLYXINE. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour de l'aide.

### **Que dois-je faire si le bouton d'injection est difficile à enfoncer complètement?**

L'aiguille pourrait être bloquée ou mal vissée. Retirez l'aiguille de la peau et enlevez l'aiguille du stylo. Fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes D et E de la section 3 seulement. S'il est encore difficile d'enfoncer le bouton d'injection, votre stylo ADLYXINE est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette trousse de départ ADLYXINE. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour de l'aide.

Si vous avez des questions sur ADLYXINE ou sur le diabète, posez-les à votre professionnel de la santé ou appelez sanofi-aventis Canada Inc. au **1-888-852-6887**.