

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

PrSOLIQUA®

Insuline glargine et lixisénatide pour injection

100 unités/mL + 33 mcg/mL

Solution injectable dans un stylo prérempli pour injection sous-cutanée

Agent antidiabétique

Code ATC : A10AE54

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

Date d'approbation initiale :
6 juillet 2018

Date de révision :
16 septembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 232504

Version s-a 2.0 datée 16 septembre 2020

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

Indications, Posologie et administration, Mises en
garde et précautions, Effets indésirables, Essais
cliniques, Renseignement pour le patient sur le
médicament
Approbation initiale

N° de contrôle : 232504

08/20

N° de contrôle : 207006

6 juillet 2018

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.3 Ajustement posologique	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 DESCRIPTION	12
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
8.1 Populations particulières	19
8.1.1 Femmes enceintes	19
8.1.2 Femmes qui allaitent	19
8.1.3 Enfants	19
8.1.4 Personnes âgées	19
9 EFFETS INDÉSIRABLES	20
9.1 Aperçu des effets indésirables	20
9.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques	20
9.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques	24
9.4 Anomalies des paramètres hématologiques, biochimiques et d'autres données quantitatives	25
9.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation ..	25

10	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
10.1	Aperçu.....	25
10.2	Interactions médicament-médicament.....	27
10.3	Interactions médicament-aliment.....	29
10.4	Interactions médicament-plante médicinale	29
10.5	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	30
10.6	Interactions médicament-style de vie	30
11	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
11.1	Mode d'action.....	30
11.2	Pharmacodynamie	30
11.3	Pharmacocinétique.....	32
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	36
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
15	ESSAIS CLINIQUES.....	37
15.1	Conception et aspects démographiques des études.....	37
15.2	Résultats des études.....	Error! Bookmark not defined.
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	46
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	50
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	51
	MODE D'EMPLOI	63

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SOLQUA, une association en proportions fixes d'insuline glargine et de lixisénatide, administrée par injection une fois par jour, est indiqué en association avec la metformine chez l'adulte atteint de diabète de type 2 comme complément à un régime alimentaire et à un programme d'exercice, afin d'améliorer la glycémie que les traitements suivants ne permettent pas de maîtriser de manière satisfaisante :

- insuline basale (moins de 60 unités par jour), seule ou en association avec la metformine, ou
- agoniste du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) (AR du GLP-1), en association avec la metformine.

Dans le cas d'un patient qui a besoin de moins de 15 unités ou de plus de 60 unités d'insuline basale, il convient de recourir à un autre agent antidiabétique (voir la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le traitement par l'insuline basale ou l'AR du GLP-1 doit être interrompu avant la mise en route du traitement par SOLQUA, puisque SOLQUA contient aussi de l'insuline basale et un AR du GLP-1 (lixisénatide).

Restrictions à l'emploi

- L'emploi de SOLQUA en association avec l'insuline à courte durée d'action n'a pas été étudié.
- SOLQUA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ni pour le traitement de l'acidocétose diabétique.
- Il est déconseillé d'employer SOLQUA en association avec un produit contenant du lixisénatide ou un autre AR du GLP-1.
- L'emploi de SOLQUA n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. Il convient d'envisager d'autres antidiabétiques chez le patient ayant des antécédents de pancréatite (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).
- L'emploi de SOLQUA est déconseillé chez le patient atteint de gastroparésie.

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SOLQUA n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'emploi de SOLQUA chez ce type de patient.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

L'expérience d'emploi de SOLQUA dans le traitement de patients âgés d'au moins 75 ans est limitée. SOLQUA 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 la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Populations particulières). Il faut adapter la dose administrée à la glycémie mesurée chez le patient (voir la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Populations particulières, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

- SOLIQUA est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant (pour obtenir une liste complète des ingrédients, consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- Patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou qui sont atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Carcinogenèse et mutagenèse).
- Femmes enceintes ou qui allaitent.
- Pendant les épisodes d'hypoglycémie (voir la section [SURDOSAGE](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

SOLIQUA contient de l'insuline glargine. Les mises en garde suivantes visent l'insuline.

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant d'un traitement par de l'insuline, y compris SOLIQUA (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). Comme pour tous les produits contenant de l'insuline, l'hypoglycémie peut survenir à différents moments selon le type de préparation d'insuline. Une surveillance de la glycémie est recommandée pour tous les diabétiques qui prennent une insuline.
- Non corrigée, l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie peut causer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement.
- SOLIQUA ne s'administre pas par voie intraveineuse ou intramusculaire. Pour avoir une longue durée d'action, l'insuline glargine doit être injectée dans le tissu sous-cutané. L'administration par voie intraveineuse de la dose destinée à l'injection sous-cutanée peut entraîner une hypoglycémie profonde.
- SOLIQUA ne doit pas être mélangé avec une autre insuline ni dilué dans une autre solution. Si SOLIQUA est dilué ou mélangé à un autre produit, la solution obtenue peut devenir trouble, tandis que les paramètres pharmacocinétiques ou les propriétés pharmacodynamiques (p. ex., rapidité d'action, temps écoulé avant l'effet maximal) de SOLIQUA et/ou de l'autre produit du mélange risquent d'être altérés de manière imprévisible (voir les sections [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).
- On ne doit administrer SOLIQUA que si la solution est claire, incolore, qu'elle a l'aspect de l'eau et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la cartouche (voir la section [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

SOLIQUA est administré en dose adaptable et offert en stylo SoloSTAR prérempli :

- Chaque unité de SOLIQUA contient 1 unité d'insuline glargine et 0,33 mcg de lixisénatide.
- Le stylo permet d'administrer entre 15 et 60 unités de SOLIQUA par jour (de 15 à 60 unités d'insuline glargine avec 5 à 20 mcg de lixisénatide).

La dose maximale quotidienne de SOLIQUA est de 60 unités (60 unités d'insuline glargine et 20 mcg de lixisénatide).

SOLIQUA doit être administré par voie sous-cutanée une fois par jour, dans l'heure qui précède le premier repas de la journée. Si le patient oublie de s'injecter une dose de SOLIQUA, il doit le faire dans l'heure qui précède le repas suivant. Aucune dose supplémentaire ne doit être prise pour compenser celle qui a été oubliée.

La dose de SOLIQUA doit être individualisée suivant la réponse clinique et adaptée graduellement aux besoins du patient en insuline. La dose de lixisénatide augmente ou diminue avec la dose d'insuline glargine.

Le patient qui modifie la dose ou l'horaire d'injection de SOLIQUA ne doit le faire que sur les conseils d'un médecin et à condition de bien surveiller sa glycémie (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Initiation du traitement

Dose de départ de SOLIQUA

Tout traitement par une insuline basale ou un AR du GLP-1 doit cesser avant l'initiation du traitement par SOLIQUA.

La dose de départ de SOLIQUA dépend de la dose d'insuline basale reçue précédemment, dans la mesure où la dose de départ de lixisénatide ne dépasse pas la dose recommandée de 10 mcg.

- Chez les patients dont la glycémie est non maîtrisée avec un traitement par un AR du GLP-1 ou une dose inférieure à 30 unités d'insuline basale, la dose de départ de SOLIQUA recommandée est de 15 unités (15 unités d'insuline glargine et 5 mcg de lixisénatide), administrées par voie sous-cutanée une fois par jour.
- Chez les patients dont la glycémie est non maîtrisée à une dose de 30 à 60 unités d'insuline basale, la dose de départ de SOLIQUA recommandée est de 30 unités (30 unités d'insuline glargine et 10 mcg de lixisénatide), administrées par voie sous-cutanée une fois par jour.

Dose de départ de SOLIQUA

	Traitement précédent		
	AR du GLP-1	Insuline basale < 30 unités	Insuline basale ≥ 30 unités à < 60 unités
Dose de départ de SOLIQUA	15 unités (15 unités/5 mcg)*		30 unités (30 unités/10 mcg)*

* Unités d'insuline glargine (dosée à 100 unités/mL)/mcg de lixisénatide

4.3 Ajustement posologique

Une fois le traitement instauré à la dose recommandée de SOLIQUA selon la dose d'insuline antérieure, la posologie est ajustée à la hausse ou à la baisse par tranches de 2 à 4 unités par semaine, en fonction de la glycémie à jeun automesurée, des besoins métaboliques du patient et de l'atteinte de la valeur cible de la glycémie à jeun (voir la section [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Pour réduire le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, d'autres ajustements pourraient être nécessaires pour tenir compte de l'activité physique, des changements dans la composition des repas (c.-à-d. du contenu en macronutriments ou du moment de l'ingestion alimentaire) ou de la fonction rénale ou hépatique, ou pendant une maladie aiguë ou la prise d'autres médicaments (voir les sections [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Il est recommandé de surveiller étroitement la glycémie au début et pendant les premières semaines du traitement.

Il convient de recourir à d'autres produits antidiabétiques si le patient a besoin d'une dose quotidienne de SOLIQUA :

- inférieure à 15 unités, ou
- supérieure à 60 unités.

Tableau 1 – Unités d'insuline glargine et microgrammes de lixisénatide dans chaque unité de SOLIQUA

SOLIQUA (nombre d'unités indiqué dans la fenêtre du stylo)*	Dose d'insuline glargine	Dose de lixisénatide	Remarque
2	---	---	Dose pour le test de sécurité – ne pas injecter
15	15 unités	5 µg	Dose de départ recommandée pour les patients déjà traités par un AR du GLP-1 ou qui prennent déjà moins de 30 unités d'insuline basale par jour
16	16 unités	5,3 mcg	
17	17 unités	5,7 mcg	
18	18 unités	6 mcg	
19	19 unités	6,3 mcg	
20	20 unités	6,7 mcg	

Tableau 1 – Unités d'insuline glargine et microgrammes de lixisénatide dans chaque unité de SOLIQUA

SOLIQUA (nombre d'unités indiqué dans la fenêtre du stylo)*	Dose d'insuline glargine	Dose de lixisénatide	Remarque
21	21 unités	7 mcg	
22	22 unités	7,3 mcg	
23	23 unités	7,7 mcg	
24	24 unités	8 mcg	
25	25 unités	8,3 mcg	
26	26 unités	8,7 mcg	
27	27 unités	9 mcg	
28	28 unités	9,3 mcg	
29	29 unités	9,7 mcg	
30	30 unités	10 mcg	Dose de départ recommandée pour les patients qui prennent déjà moins de 30 à 60 unités d'insuline basale par jour
31	31 unités	10,3 mcg	
32	32 unités	10,7 mcg	
33	33 unités	11 mcg	
34	34 unités	11,3 mcg	
35	35 unités	11,7 mcg	
36	36 unités	12 mcg	
37	37 unités	12,3 mcg	
38	38 unités	12,7 mcg	
39	39 unités	13 mcg	
40	40 unités	13,3 mcg	
41	41 unités	13,7 mcg	
42	42 unités	14 mcg	
43	43 unités	14,3 mcg	
44	44 unités	14,7 mcg	
45	45 unités	15 mcg	
46	46 unités	15,3 mcg	
47	47 unités	15,7 mcg	
48	48 unités	16 mcg	
49	49 unités	16,3 mcg	
50	50 unités	16,7 mcg	
51	51 unités	17 mcg	
52	52 unités	17,3 mcg	
53	53 unités	17,7 mcg	
54	54 unités	18 mcg	
55	55 unités	18,3 mcg	
56	56 unités	18,7 mcg	
57	57 unités	19 mcg	
58	58 unités	19,3 mcg	
59	59 unités	19,7 mcg	
60	60 unités	20 mcg	Dose quotidienne maximale

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SOLIQUA n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'emploi de SOLIQUA chez ce type de patient.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

L'expérience d'emploi de SOLIQUA dans le traitement de patients âgés de 75 ans ou plus est limitée. SOLIQUA doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Populations particulières, Personnes âgées). Chez le sujet âgé, le déclin progressif de la fonction rénale peut se traduire par une diminution régulière des besoins en insuline. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez la personne âgée (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). Une surveillance étroite de la glycémie et des ajustements de la dose de SOLIQUA en fonction des besoins individuels s'imposent chez les patients âgés. La dose initiale de SOLIQUA, les paliers d'augmentation et la dose d'entretien doivent être ajustés avec prudence afin d'éviter les réactions hypoglycémiques.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur le comportement pharmacocinétique de SOLIQUA n'a pas été étudié.

Comme le lixisénatide est éliminé principalement par le rein, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier son comportement pharmacocinétique. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique, les besoins en insuline peuvent être moins grands à cause d'une capacité de gluconéogenèse réduite et un métabolisme de l'insuline ralenti. Il peut être nécessaire de mesurer la glycémie plus souvent et de modifier la dose de SOLIQUA en conséquence chez le patient atteint d'insuffisance hépatique (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de SOLIQUA en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] de 60 à 90 mL/min) ou modérée (ClCr de 30 à 60 mL/min).

Chez le patient atteint d'insuffisance rénale, les besoins en insuline peuvent être moins grands à cause d'un métabolisme de l'insuline ralenti. Il peut être nécessaire de mesurer la glycémie plus souvent et de modifier la dose de SOLIQUA en conséquence chez le patient atteint d'insuffisance rénale. Une surveillance étroite des effets indésirables associés au lixisénatide et des changements de la fonction rénale est recommandée. On a très peu d'expérience d'emploi du lixisénatide dans le traitement de patients atteints d'insuffisance rénale grave, et on n'en a aucune dans celui de patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou traités par dialyse. L'emploi de cet agent est donc déconseillé chez ce type de patient.

4.4 Administration

Les patients et les aidants doivent recevoir une formation adéquate avant la première utilisation de SOLIQUA (voir les sections [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#) et [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)). SOLIQUA s'administre par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la partie supérieure du bras ou la cuisse. L'activité physique et d'autres variables comme le stress, une maladie intercurrente ou la modification des autres

médicaments pris par le patient ou de ses habitudes alimentaires peuvent influencer sur la vitesse d'absorption et, par conséquent, la rapidité de l'effet et la durée d'action.

Afin de réduire le risque de lipodystrophie, il faut déplacer le point d'injection dans une même région (abdomen, cuisse ou haut du bras) d'une injection à une autre (voir la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Pour éviter les erreurs de dosage et le risque de surdosage, le patient et le professionnel de la santé ne doivent jamais aspirer le contenu de la cartouche du stylo prérempli avec une seringue.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de s'injecter une dose de SOLIQUA, il doit le faire dans l'heure qui précède le repas suivant. Il ne faut pas injecter une dose supplémentaire ni augmenter la dose suivante pour compenser celle qui a été oubliée.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

Il existe peu de données cliniques sur le surdosage de SOLIQUA. L'hypoglycémie et des effets indésirables de nature digestive peuvent survenir si le patient reçoit SOLIQUA en dose plus élevée que nécessaire.

Insuline glargine

L'administration d'insuline en quantité excessive pour l'apport alimentaire, la dépense énergétique ou ces deux facteurs réunis risque d'entraîner une hypoglycémie profonde qui est parfois prolongée et menace la vie.

Les symptômes d'hypoglycémie peuvent se produire soudainement. Ils peuvent inclure sueurs froides, peau pâle et froide, fatigue, somnolence, faim excessive, changements dans la vision, maux de tête, nausées et palpitations. L'hypoglycémie nocturne est fréquente chez les personnes prenant de l'insuline et les symptômes peuvent comprendre agitation, bruits inhabituels, tenter de sortir du lit ou accidentellement rouler hors lit, somnambulisme, cauchemars et transpiration. Les patients peuvent se réveiller avec des maux de tête le matin si leur glycémie était faible au cours de la nuit.

Une hypoglycémie grave peut conduire à la perte de conscience et/ou à des convulsions et peut être mortelle. Dans certains cas, les premiers signes d'hypoglycémie peuvent être de la confusion ou la perte de conscience (hypoglycémie non perçue). Une hypoglycémie grave, entraînant des convulsions, est plus susceptible de se produire durant la nuit (hypoglycémie nocturne) que pendant la journée.

Lixisénatide

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

Traitement

Insuline glargine

Les épisodes d'hypoglycémie bénigne cèdent généralement à la prise orale de glucides. Il peut être nécessaire de modifier la posologie, les habitudes alimentaires ou l'activité physique. Il est conseillé au patient atteint de diabète d'avoir sur lui des produits contenant du sucre.

Les épisodes d'hypoglycémie plus marquée entraînant le coma, des convulsions ou une atteinte neurologique peuvent être traités par injection intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (1 mg chez l'adulte) par une personne compétente ou par perfusion d'une solution de glucose concentrée mise en route par un professionnel de la santé. Il peut être nécessaire de fournir des glucides et d'observer le patient durant une plus longue période parce que l'hypoglycémie peut réapparaître après la normalisation apparente de la glycémie.

Il faut offrir les soins de soutien appropriés aux signes et symptômes cliniques, et ramener la dose de SOLIQUA à la dose prescrite.

Lixisénatide

En cas de surdosage de lixisénatide, il faut offrir les soins de soutien appropriés aux signes et symptômes cliniques; ces soins doivent comprendre la surveillance étroite de la glycémie, de l'hydratation et de la fonction rénale. Si le traitement est poursuivi, la dose de SOLIQUA doit être ramenée à la dose prescrite.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution injectable en stylo prérempli : - 100 unités d'insuline glargine et 33 mcg de lixisénatide par mL	Glycérol, méthionine, <i>m</i> -crésol (2,7 mg/mL), chlorure de zinc, solution d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour injection

Forme posologique :

SOLIQUA est une solution stérile pour injection offerte en stylo SoloSTAR prérempli.

- Chaque mL de solution contient 100 unités d'insuline glargine et 33 mcg de lixisénatide.
- Chaque stylo prérempli contient 3 mL de solution équivalant à 300 unités d'insuline glargine et 100 mcg de lixisénatide.
- Chaque unité de SOLIQUA contient 1 unité d'insuline glargine et 0,33 mcg de lixisénatide.

SOLIQUA s'administre par injection sous-cutanée.

Composition

Ingrédients actifs : insuline glargine et lixisénatide

Excipients : glycérol, méthionine, *m*-crésol (2,7 mg/mL), chlorure de zinc, solution d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour injection.

Conditionnement

SOLQUA est une solution stérile pour injection sous-cutanée offerte en stylo SoloSTAR jetable, de couleur olive. Chaque stylo prérempli contient 3 mL de solution.

7 DESCRIPTION

SOLQUA

SOLQUA est une association à dose fixe d'insuline glargine et de lixisénatide.

Insuline glargine

L'insuline glargine (ADN recombiné) est un analogue de l'insuline obtenu par recombinaison qui s'administre par voie parentérale et offre une action hypoglycémiante de longue durée.

L'insuline glargine est obtenue par recombinaison génétique in vitro à partir d'une souche d'*Escherichia coli* (K12) non pathogène cultivée en laboratoire.

L'insuline glargine se distingue de l'insuline humaine naturelle par la substitution de l'acide aminé asparagine en position 21 de la chaîne A par une molécule de glycine et par l'ajout de deux molécules d'arginine à la partie C-terminale de la chaîne B (voir la section [RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES](#)).

Lixisénatide

Le lixisénatide est un AR du GLP-1 employé dans le traitement du diabète de type 2. La structure du lixisénatide a pour base l'exendine-4 (1-39), à laquelle six résidus lysine C-terminaux ont été ajoutés. Ces modifications permettent au produit de résister à la dégradation physiologique par la dipeptidyl peptidase IV.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré [Mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

SOLQUA ne doit pas être administré par injection intraveineuse ni intramusculaire. Les stylos SOLQUA ne doivent jamais être partagés avec d'autres personnes, même si l'aiguille a été changée. Le partage de stylo comporte un risque de transmission d'agents pathogènes à diffusion hématogène.

Pour éviter des erreurs de médication entre SOLQUA et d'autres produits injectables, il faut conseiller au patient de toujours vérifier qu'il utilise le bon produit en examinant l'étiquette du stylo avant chaque injection (voir la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#).)

Insuline glargine

Comme c'est le cas pour toutes les préparations d'insuline, l'action de SOLQUA peut évoluer différemment entre patients ou se faire sentir à différents moments chez un même sujet, et la vitesse d'absorption dépend de la circulation sanguine, de la température et du degré d'activité physique.

L'hypokaliémie fait partie des effets indésirables cliniques qui peuvent survenir pendant n'importe quelle insulinothérapie, particulièrement en cas d'administration par voie

intraveineuse. Toutefois, SOLIQUA ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse, ni au moyen d'une pompe à insuline (voir la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Non traitée, l'hypokaliémie peut entraîner la paralysie des muscles respiratoires, des arythmies ventriculaires et la mort. Cet effet indésirable est plus susceptible de survenir chez le patient déjà exposé au risque d'hypokaliémie (p. ex., celui qui prend des hypokaliémifiants), le patient qui prend des médicaments sensibles à la kaliémie ou en cas de déperdition potassique due à d'autres raisons (p. ex., diarrhée).

Le stress ou une maladie concomitante, particulièrement les infections et les états fébriles, peuvent modifier les besoins en insuline.

L'insuline peut causer une rétention sodique et de l'œdème, surtout quand l'intensification de l'insulinothérapie entraîne l'amélioration d'un équilibre métabolique auparavant médiocre.

Les porteurs d'anticorps dirigés contre l'insuline humaine peuvent être allergiques aux autres insulines, et sont exposés au risque d'hypoglycémie et de réaction croisée.

L'emploi de thiazolidinediones (TZD) seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline) peut causer une insuffisance cardiaque et de l'œdème. La prise concomitante d'une TZD et d'insuline n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. SOLIQUA ne doit pas être employé en association avec une TZD.

Carcinogénèse et mutagenèse

Lixisénatide

Risque de formation de tumeurs à cellules C de la thyroïde

L'administration de lixisénatide à des souris et à des rats pendant 2 ans a entraîné l'apparition de tumeurs 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 ≥ 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 ≥ 9 fois supérieure chez le rat. La concentration sans effet n'a pas été précisée chez le rat (voir la section [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Lixisénatide, Carcinogénèse).

D'autres AR du GLP-1 ont été liés à la formation de tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes ou carcinomes) chez des rats et des souris exposés à des doses cliniquement pertinentes. La portée de ces observations n'a pas encore été établie chez l'humain. En attendant l'obtention d'autres données cliniques à long terme, il faut prescrire SOLIQUA avec prudence aux patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou qui sont atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

Fonction cardiovasculaire

Lixisénatide

Augmentation de la fréquence cardiaque

Le lixisénatide a causé une augmentation de la fréquence cardiaque lors des essais cliniques réalisés chez des sujets en bonne santé qui faisaient l'objet d'électrocardiogrammes en série, ainsi que chez des patients atteints de diabète de type 2 qui se prêtaient à une surveillance ambulatoire de la fréquence cardiaque sur 24 heures. La prudence est de mise chez les

patients atteints d'affections cardiaques pouvant être aggravées par l'augmentation de la fréquence cardiaque, comme la tachyarythmie (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Allongement de l'intervalle PR

Le lixisénatide cause un allongement de l'intervalle PR visible sur l'électrocardiogramme (voir la section [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacodynamie). Il faut employer cet agent avec prudence chez les patients qui ont 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 et les conséquences des altérations que ce médicament peut causer sur l'électrocardiogramme, 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'arythmie, les stratégies de réduction du risque et toute autre information pertinente ayant trait à l'utilisation de ce médicament (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La capacité de se concentrer et de réagir peut être altérée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, ou à la suite d'une atteinte visuelle. Cette situation peut mettre le patient en danger dans les circonstances exigeant de la vigilance (p. ex., conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines dangereuses).

Il faut conseiller au patient de prendre les précautions qui s'imposent pour éviter l'hypoglycémie au volant. Ces mesures sont particulièrement importantes si le patient ne reconnaît pas ou pas toujours les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie ou qu'il a de fréquents épisodes d'hypoglycémie. Il y a lieu de s'interroger sur l'opportunité de conduire dans ces circonstances.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie a été l'effet indésirable rapporté le plus souvent durant l'emploi de SOLIQUA. L'hypoglycémie peut survenir si la dose de SOLIQUA est trop élevée pour les besoins du patient. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent différer entre patients, être moins prononcés ou inexistantes dans certaines circonstances, par exemple à la suite d'une nette amélioration de l'équilibre glycémique, chez le patient âgé, en présence d'une neuropathie autonome, quand l'hypoglycémie s'installe peu à peu de façon insidieuse, quand le diabète remonte à longtemps, en présence de maladie mentale ou chez le patient qui reçoit certains autres médicaments comme des bêtabloquants.

En présence de facteurs qui rendent plus susceptible à l'hypoglycémie, la surveillance de la glycémie doit être particulièrement étroite et il peut être nécessaire de modifier la dose. Ces facteurs incluent les suivants :

- changement de région où l'injection est faite;
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (p. ex., après l'élimination de facteurs de stress);
- augmentation inhabituelle de l'intensité et de la durée de l'activité physique;

- maladie intercurrente (p. ex., vomissements, diarrhée);
- apport alimentaire insuffisant;
- omission de repas;
- consommation d'alcool;
- certains troubles endocriniens non compensés (p. ex., hypothyroïdie et insuffisance antéhypophysaire ou corticosurrénale);
- emploi concomitant de certains médicaments (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

De telles situations peuvent entraîner une hypoglycémie profonde (pouvant également causer une perte de conscience) sans que le patient s'en aperçoive.

Le moment où survient la réaction hypoglycémique dépend de la rapidité et de la durée d'action de l'insuline administrée et risque donc de varier si l'on change d'insuline ou d'horaire d'administration.

Comme c'est le cas avec toutes les insulines, l'hypoglycémie prolongée ou profonde, surtout si elle est récurrente, peut causer des lésions neurologiques, une perte de conscience, le coma ou la mort (voir la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Comme c'est le cas pour toutes les insulines, l'emploi de SOLIQUA exige des précautions supplémentaires (y compris le resserrement de la surveillance de la glycémie) chez les patients que l'hypoglycémie expose à un plus grand risque de séquelles cliniques graves.

La dose de SOLIQUA doit être individualisée suivant la réponse clinique et adaptée graduellement aux besoins du patient en insuline (voir la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'effet de longue durée de l'insuline glargine administrée par voie sous-cutanée peut retarder la correction de l'hypoglycémie.

Les épisodes d'hypoglycémie survenant pendant l'emploi de préparations d'insuline comme SOLIQUA sont généralement peu intenses et faciles à corriger. Pour éviter l'hypoglycémie, il peut être nécessaire de modifier la posologie à la suite de changements apportés à l'insulinothérapie ou au mode de vie (p. ex., diète, saut de repas, exercice ou activité physique). La surveillance de la glycémie est recommandée chez tout patient diabétique.

On doit recommander au patient diabétique de toujours avoir sur lui quelques cubes de sucre, des bonbons ou des biscuits afin de corriger sans tarder tout épisode d'hypoglycémie dont il pourrait être victime (voir la section [RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT](#)).

Hyperglycémie

La prise d'une dose trop faible d'insuline ou l'arrêt du traitement peut donner lieu à une hyperglycémie et à une acidocétose diabétique. Une réaction hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.

Appareil digestif

Lixisénatide

Patients atteints d'une maladie gastro-intestinale grave

L'emploi d'AR du GLP-1, y compris le lixisénatide, est couramment lié à des effets indésirables gastro-intestinaux comprenant les nausées, les vomissements et la diarrhée. L'emploi du lixisénatide n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale grave, dont la gastroparésie, les antécédents de chirurgie gastrique ou la maladie inflammatoire de l'intestin; l'emploi de SOLIQUA est donc déconseillé chez ce type de patient.

Le lixisénatide ralentit la vidange gastrique et, par conséquent, la vitesse d'absorption des médicaments administrés par voie orale (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Traitements médicamenteux concomitants

Le ralentissement de la vidange gastrique par le lixisénatide peut entraîner celui de la vitesse d'absorption des médicaments à prise orale. Il faut employer SOLIQUA avec prudence chez le patient qui prend par voie orale des médicaments dont l'absorption dans les voies digestives doit être rapide, dont l'emploi exige un suivi clinique attentif ou dont l'indice thérapeutique est étroit (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Déshydratation

Il faut avertir le patient qui prend SOLIQUA du risque de déshydratation lié à d'éventuels effets indésirables de nature digestive et lui conseiller de prendre les précautions qui s'imposent pour éviter une déplétion liquidienne.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Lixisénatide

Pancréatite

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés durant l'emploi d'AR 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 participants aux essais cliniques qui recevaient du lixisénatide. 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, il faut suspendre la prise de SOLIQUA et offrir les soins appropriés sans tarder. Si la pancréatite est confirmée, il ne faut pas reprendre le traitement avec SOLIQUA. Il convient d'envisager l'emploi d'autres antidiabétiques chez le patient ayant des antécédents de pancréatite ou en présence d'autres facteurs de risque de pancréatite (p. ex., calculs biliaires, alcoolisme ou hypertriglycémie).

Fonction immunitaire

Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité graves

SOLIQUA est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation (voir la section [CONTRE-INDICATIONS](#)).

S'il soupçonne qu'il a une réaction d'hypersensibilité, le patient doit cesser de prendre SOLIQUA et consulter immédiatement un médecin.

Au cours des essais cliniques, des cas d'anaphylaxie ont été liés au lixisénatide. D'autres réactions d'hypersensibilité graves, dont l'œdème de Quincke, se sont également produites.

Les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke lors de l'utilisation d'un autre AR du GLP-1 doivent être informés du risque de réaction allergique et faire l'objet d'une surveillance étroite, car on ignore s'ils seront prédisposés à l'anaphylaxie pendant l'emploi de SOLIQUA.

Immunogénicité

L'administration de SOLIQUA peut entraîner la production d'anticorps dirigés contre l'insuline glargine et/ou le lixisénatide (voir la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Si un patient traité par SOLIQUA 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.

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. La fréquence des réactions allergiques et des réactions au site d'injection était plus élevée chez les patients porteurs d'anticorps. 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).

Réactions au point d'injection et réactions allergiques locales

La lipodystrophie peut apparaître au point d'injection de n'importe quelle insuline et ralentir l'absorption de l'insuline. Rougeur, douleur, démangeaisons, urticaire, enflure et inflammation font partie des autres réactions possibles au point d'injection. La rotation continue des points d'injection dans une région donnée du corps peut aider à atténuer ou à prévenir ces réactions. La plupart des réactions bénignes à l'insulinothérapie cèdent spontanément en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'insuline est mal administrée (présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou mauvaise technique d'injection), ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un de ses excipients.

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux). Il faut conseiller au patient de communiquer avec son médecin s'il remarque l'une ou l'autre de ces réactions.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

On n'a aucune expérience d'emploi de SOLIQUA chez le patient atteint d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ou terminale. L'emploi de SOLIQUA est donc déconseillé chez ce type de patients (voir la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et modification posologique, Populations particulières, Insuffisance rénale).

Des cas de lésion rénale aiguë et d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique pouvant parfois nécessiter une hémodialyse ou une transplantation rénale ont été rapportés après la commercialisation d'AR du GLP-1 (voir la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#), Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation). Certains de ces événements touchaient

des patients exempts de maladie rénale sous-jacente connue. D'autres sont survenus chez des patients qui avaient eu des nausées, des vomissements ou de la diarrhée, accompagnés ou non de déshydratation.

Comme le traitement par SOLIQUA 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 de SOLIQUA ou de l'augmentation de la dose, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez les patients rapportant des effets indésirables graves de nature digestive (voir la section [Surveillance et essais de laboratoire](#)). Il faut avertir le patient qui prend SOLIQUA du risque de déshydratation lié à d'éventuels effets indésirables de nature digestive et lui conseiller de prendre les précautions qui s'imposent pour éviter une déplétion liquidienne.

Rétinopathie

Un changement marqué de l'équilibre glycémique peut causer un déficit visuel passager en raison d'une altération temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin.

À long terme, l'amélioration de l'équilibre glycémique se traduit par une baisse du risque d'évolution de la rétinopathie diabétique. Cependant, l'intensification de l'insulinothérapie, quelle qu'elle soit, et l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique peuvent entraîner l'aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique.

Chez le patient atteint de rétinopathie proliférante, en particulier s'il n'est pas traité par photocoagulation, les épisodes d'hypoglycémie profonde peuvent entraîner une amaurose temporaire.

Surveillance et essais de laboratoire

Anticoagulation

Le rapport international normalisé (RIN) doit être mesuré fréquemment au début ou à l'arrêt du traitement par SOLIQUA quand cet agent est administré avec de la warfarine (voir la section [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par SOLIQUA et périodiquement par la suite, au besoin (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonction rénale).

Surveillance de la glycémie

Les patients et les aidants doivent être formés pour reconnaître l'hypoglycémie et la prendre en charge. L'autosurveillance de la glycémie joue un rôle essentiel dans la prévention et la prise en charge de l'hypoglycémie. Il est recommandé de surveiller la glycémie plus fréquemment et, au besoin, d'ajuster la dose de SOLIQUA chez les patients âgés qui courent un risque plus élevé d'hypoglycémie et chez les patients qui sont moins aptes à percevoir les symptômes de l'hypoglycémie.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données cliniques chez la femme enceinte sur l'emploi de SOLIQUA, de l'insuline glargine ou du lixisénatide provenant d'études cliniques comparatives.

Le risque chez l'humain est inconnu. SOLIQUA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir la section [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Si la patiente souhaite tomber enceinte ou le devient, elle doit abandonner SOLIQUA.

Insuline glargine

Les données de pharmacovigilance recueillies chez des femmes enceintes (sur l'issue de plus de 1000 grossesses) indiquent que l'insuline glargine n'a pas d'effet indésirable particulier sur la mère, ni sur le fœtus et le nourrisson. Selon les données recueillies chez l'animal, l'insuline glargine n'a pas d'effet toxique sur la reproduction.

Lixisénatide

La toxicité du lixisénatide pour la reproduction a été mise en évidence dans le cadre d'études sur des animaux.

Fertilité

Selon les données recueillies chez l'animal, le lixisénatide et l'insuline glargine n'ont pas d'effet nocif direct sur la fertilité.

8.1.2 Femmes qui allaitent

Vu l'absence de données cliniques sur l'emploi de SOLIQUA chez la femme qui allaite, SOLIQUA ne doit pas être administré à ce type de patiente (voir la section [CONTRE-INDICATIONS](#)). On ignore si SOLIQUA passe dans le lait maternel. Le lixisénatide passe dans le lait de la rate.

8.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : En l'absence de données sur l'emploi de SOLIQUA chez l'enfant, Santé Canada n'autorise pas l'emploi de ce produit chez ce type de patient.

8.1.4 Personnes âgées

L'expérience d'emploi de SOLIQUA dans le traitement de patients âgés de 75 ans ou plus est limitée. SOLIQUA doit être employé avec prudence chez le patient âgé de 65 ans ou plus, car la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du lixisénatide ne peut

pas être écartée (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Populations particulières, Personnes âgées). Il faut adapter la dose administrée à la glycémie mesurée chez le patient. On doit choisir avec prudence la posologie initiale, les paliers d'augmentation de la dose et la dose d'entretien afin d'éviter les épisodes d'hypoglycémie.

L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez la personne âgée. Chez le sujet âgé, le déclin progressif de la fonction rénale peut se traduire par une diminution régulière des besoins en insuline. La surveillance étroite de la glycémie et la modification de la dose de SOLIQUA peuvent être nécessaires chez ce type de patient.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Résumé

Durant les études cliniques de phase III sur SOLIQUA (EFC 12404 et EFC 12405), 834 patients ont reçu SOLIQUA.

Les effets indésirables rapportés le plus souvent pendant l'emploi de SOLIQUA ont été l'hypoglycémie et les effets indésirables de nature digestive (voir le [Tableau 3](#), le [Tableau 4](#) et le [Tableau 5](#)).

Les données recueillies pendant la période de traitement principale de deux études d'efficacité et d'innocuité comportant une comparaison avec un placebo montrent que 2,6 % des patients qui recevaient SOLIQUA et 1,4 % des patients qui recevaient l'insuline glargine ont abandonné ces agents en raison d'effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST). Les EIST qui ont le plus souvent mené à l'abandon de SOLIQUA étaient les nausées (0,7 %) et l'urticaire (0,4 %).

9.2 Effets indésirables observés lors 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.

L'innocuité de SOLIQUA a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques d'une durée de 30 semaines chez 834 sujets atteints de diabète de type 2 traités pendant une période moyenne de 203 jours. L'âge moyen des participants à ces études était d'environ 59 ans; près de 50 % des sujets étaient des hommes, 90 % d'entre eux étaient de race blanche, 6 %, de race noire ou Afro-Américains et 18 % étaient d'origine hispanique. Le diabète remontait en moyenne à 10,3 ans; le taux moyen d'HbA_{1c} se chiffrait à 8,32 au moment de la sélection des participants. L'indice de masse corporelle (IMC) initial moyen était de 32 kg/m². Le débit de filtration glomérulaire estimatif (DFGe) initial était égal ou supérieur à 60 mL/min chez 87,2 % des participants aux deux études et le DFGe moyen initial se chiffrait à 83,0 mL/min/1,73 m².

Au cours de l'étude EFC13794, l'innocuité de SOLIQUA après 26 semaines de traitement a été évaluée chez 255 patients atteints de diabète de type 2; la durée moyenne du traitement a été de 174 jours. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients au moment de la

sélection ou au début de l'étude étaient semblables dans tous les groupes de traitement. Les patients avaient un âge médian de 59,6 ans; 52,5 % d'entre eux étaient des hommes, 94,4 % étaient de race blanche, 3,7 % étaient de race noire ou Afro-Américains, 1,4 % étaient d'origine asiatique et 10,3 % étaient d'origine hispanique. Le diabète remontait en moyenne à 11 ans, et la durée moyenne du traitement antérieur par un AR du GLP-1 était de 1,9 an. Le taux moyen d'HbA_{1c} à la sélection était de 7,87 %. Au total, 90,7 % des patients présentaient un DFGe moyen ≥ 60 mL/min/1,73 m²; le DFGe moyen dans l'ensemble de la population à l'étude était de 87,3 mL/min/1,73 m².

Tableau 3 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 2 % des patients recevant SOLIQUA et plus fréquents que durant l'emploi de l'insuline glargine ou du lixisénatide

Effet indésirable	SOLIQUA* (insuline glargine/lixisénatide) (n = 834)	Insuline glargine* (n = 832)	Lixisénatide** (n = 233)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX			
Nausées	83 (10,0 %)	19 (2,3 %)	56 (24,0 %)
Diarrhée	58 (7,0 %)	30 (3,6 %)	21 (9,0 %)
Vomissements	28 (3,4 %)	9 (1,1 %)	15 (6,4 %)
INFECTIONS ET INFESTATIONS			
Rhinopharyngite	58 (7,0 %)	57 (6,9 %)	15 (6,4 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	46 (5,5 %)	34 (4,1 %)	12 (5,2 %)
Grippe	30 (3,6 %)	22 (2,6 %)	4 (1,7 %)
Infection des voies urinaires	19 (2,3 %)	12 (1,4 %)	4 (1,7 %)
TROUBLES MUSCULOQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS			
Dorsalgie	22 (2,6 %)	15 (1,8 %)	8 (3,4 %)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX			
Céphalées	45 (5,4 %)	25 (3,0 %)	18 (7,7 %)
Étourdissements	24 (2,9 %)	12 (1,4 %)	7 (3,0 %)

* Résultats groupés des études ECF12404 et EFC12405

** Étude EFC12404

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 2 % des patients recevant SOLIQUA et plus fréquents que durant l'emploi d'un AR du GLP-1

Effet indésirable Classement par systèmes et organes principaux Terme privilégié, n (%)	SOLIQUA* (insuline glargine / lixisénatide) (n = 255)	AR du GLP-1 (n = 256)
Tout effet indésirable survenant lors du traitement	163 (63,9 %)	121 (47,3 %)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Rhinopharyngite	25 (9,8 %)	23 (9,0 %)
Grippe	11 (4,3 %)	6 (2,3 %)
Infection des voies urinaires	7 (2,7 %)	3 (1,2 %)
Bronchite	6 (2,4 %)	5 (2,0 %)
Pneumonie	6 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Gastroentérite	5 (2,0 %)	1 (0,4 %)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalées	10 (3,9 %)	6 (2,3 %)
Étourdissements	6 (2,4 %)	2 (0,8 %)

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 2 % des patients recevant SOLIQUA et plus fréquents que durant l’emploi d’un AR du GLP-1

Effet indésirable Classement par systèmes et organes principaux Terme privilégié, n (%)	SOLIQUA* (insuline glargine / lixisénatide) (n = 255)	AR du GLP-1 (n = 256)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	55 (21,6 %)	26 (10,2 %)
Nausées	22 (8,6 %)	6 (2,3 %)
Diarrhée	14 (5,5 %)	6 (2,3 %)
Vomissements	8 (3,1 %)	2 (0,8 %)
Douleur dentaire	6 (2,4 %)	3 (1,2 %)
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS D'INTERVENTIONS	11 (4,3 %)	5 (2,0 %)
Chutes	5 (2,0 %)	3 (1,2 %)
INVESTIGATIONS	15 (5,9 %)	4 (1,6 %)
Gain de poids	7 (2,7 %)	0

* Étude EFC13794

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable observé le plus souvent pendant l'emploi de l'insuline et de préparations contenant de l'insuline comme SOLIQUA (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien et métabolisme).

Tableau 5 – Hypoglycémie symptomatique documentée ou profonde

	Hypoglycémie symptomatique documentée*		Hypoglycémie profonde**
	Nbre de patients (%)	Nbre de cas par année-patient	Nbre de cas par année-patient
Données groupées d'études de phase III contrôlées			
SOLIQUA (n = 834)	266 (31,9 %)	2,13	0,01
Insuline glargine (n = 832)	265 (31,9 %)	2,55	< 0,01
Lixisénatide (n = 233)	15 (6,4 %)	0,34	0
Étude EFC12405			
SOLIQUA (n = 365)	146 (40,0 %)	3,03	0,02
Insuline glargine (n = 365)	155 (42,5 %)	4,22	< 0,01
Étude EFC12404			
SOLIQUA (n = 469)	120 (25,6 %)	1,44	0
Insuline glargine (n = 467)	110 (23,6 %)	1,22	< 0,01
Lixisénatide (n = 233)	15 (6,4 %)	0,34	0
Étude EFC13794			

Tableau 5 – Hypoglycémie symptomatique documentée ou profonde

	Hypoglycémie symptomatique documentée*		Hypoglycémie profonde**
	Nbre de patients (%)	Nbre de cas par année-patient	Nbre de cas par année-patient
SOLQUA (n = 255)	71 (27,8 %)	1,54	< 0,01
AR du GLP-1 (n = 256)	6 (2,3 %)	0,08	0

* Hypoglycémie symptomatique documentée : situation réunissant les symptômes habituels de l'hypoglycémie et une glycémie automesurée égale ou inférieure à 3,9 mmol/L.

** Hypoglycémie symptomatique profonde : situation exigeant l'intervention d'une autre personne pour administrer au patient des glucides ou du glucagon, ou prendre d'autres mesures de réanimation.

Les épisodes d'hypoglycémie profonde, surtout s'ils sont récurrents, peuvent causer des lésions neurologiques. L'hypoglycémie prolongée ou profonde peut menacer le pronostic vital.

Chez beaucoup de patients, les manifestations de neuroglycopenie sont précédées par des signes de contre-régulation adrénargique. En général, plus la baisse de la glycémie est marquée et rapide, plus la contre-régulation et ses symptômes sont prononcés.

Troubles gastro-intestinaux

Les effets indésirables de nature digestive (nausées, vomissements et diarrhée) ont été fréquents durant la période de traitement. Selon les données groupées des études de phase III (EFC12404 et EFC12405), les nausées, la diarrhée et les vomissements ont touché respectivement 8,4, 2,2 et 2,2 % des patients qui ont reçu SOLQUA. Ces effets indésirables ont été légers et passagers pour la plupart. Les nausées, la diarrhée et les vomissements ont touché respectivement 22,3, 3 et 3,9 % des patients qui recevaient le lixisénatide dans le cadre de l'étude EFC12404.

Lipodystrophie

L'administration par voie sous-cutanée de produits injectables contenant de l'insuline peut occasionner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux) au point d'injection. Pour réduire le risque de lipodystrophie, il faut injecter le produit dans une région différente (abdomen, cuisse ou haut du bras) ou déplacer le point d'injection dans une même région à chaque injection (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonction immunitaire).

Troubles du système immunitaire

Des réactions allergiques (urticaire) possiblement liées à SOLIQUA ont été rapportées chez 0,3 % des patients. Des cas de réaction allergique généralisée incluant l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke ont été liés à l'emploi de l'insuline glargine et du lixisénatide depuis la commercialisation de ces produits.

Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, SOLIQUA présente un potentiel d'immunogénicité. L'administration de SOLIQUA peut entraîner la formation d'anticorps dirigés contre l'insuline glargine et/ou le lixisénatide.

Au cours des études de phase III (EFC12404 et EFC12405), l'incidence de la formation d'anticorps anti-insuline glargine se chiffrait à 21,0 % et à 26,2 %, respectivement. Une réactivité croisée des anticorps anti-insuline glargine à l'insuline humaine a été observée chez environ 93 % des patients. L'incidence de la formation d'anticorps anti-lixisénatide s'établissait à 43 % environ.

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection incluant l'érythème, l'œdème local et le prurit sont survenues chez certains patients qui recevaient des préparations d'insuline, dont SOLIQUA. Ces réactions se résorbent habituellement spontanément.

Œdème périphérique

Certains patients recevant de l'insuline glargine, l'un des composants de SOLIQUA, ont présenté une rétention sodique et de l'œdème, en particulier les patients dont l'équilibre métabolique, auparavant non maîtrisé, s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive.

9.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques

Voici une liste des effets indésirables peu fréquents survenus en cours de traitement qui ont été signalés lors des essais cliniques de phase III contrôlés par placebo. Il s'agit des effets indésirables rapportés chez moins de 2 % des patients qui recevaient SOLIQUA, mais plus souvent que chez les patients recevant uniquement l'insuline glargine, le lixisénatide ou un AR du GLP-1.

Troubles cardiaques : palpitations, fibrillation auriculaire

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale supérieure, dyspepsie, diverticule intestinal, polype du gros intestin

Infections et infestations : sinusite aiguë, amygdalite aiguë, cystite, gastroentérite, diarrhée infectieuse, infection des voies respiratoires inférieures, pharyngite, pharyngoamygdalite, rhinite, sinusite, amygdalite, urétrite, gastroentérite virale, infection virale, infection virale des voies respiratoires supérieures, sinusite virale

Troubles du système nerveux : sensation gênante à la tête, céphalées post-traumatiques

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur aux extrémités, douleur au cou, spasmes musculaires, arthralgie

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, catarrhe

Troubles vasculaires : hypertension

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : asthénie, ainsi que gêne au point d'injection, irritation au point d'injection, nodule au point d'injection, ecchymose au point d'injection, papule au point d'injection et éruption cutanée au point d'injection

9.4 Anomalies des paramètres hématologiques, biochimiques et d'autres données quantitatives

Hausse du taux de calcitonine sérique

Pendant les essais portant sur les effets à long terme du lixisénatide sur la fonction cardiovasculaire, on a observé une hausse du taux de calcitonine sérique (un marqueur de prolifération des cellules C thyroïdiennes) portant ce taux à au moins 50 ng/L chez 12 patients qui recevaient le lixisénatide (0,4 %) et 2 patients qui recevaient le placebo (< 0,1 %). Des hausses semblables ont été observées après le regroupement des résultats d'études de phases II et III, mais la déclaration de cet effet n'était pas aussi uniforme pendant ces études. La portée clinique d'une telle hausse n'est pas claire.

9.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Fonction rénale

Des cas d'insuffisance rénale aiguë et d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique pouvant parfois nécessiter une hémodialyse ont été rapportés après la commercialisation d'AR du GLP-1. Certains de ces événements touchaient des patients exempts de 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.

Autre

On a signalé des cas d'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline. Pour éviter des erreurs de médication entre SOLIQUA et d'autres préparations d'insuline, il faut conseiller au patient de toujours vérifier qu'il utilise le bon produit en examinant l'étiquette avant chaque injection.

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

SOLIQUA n'a pas fait l'objet d'études d'interaction.

Plusieurs substances influent sur le métabolisme du glucose, et leur emploi pourrait exiger de modifier la dose de SOLIQUA.

Lixisénatide

L'emploi du lixisénatide avec une sulfonylurée ou une insuline basale comporte un risque d'hypoglycémie. L'expérience clinique indique qu'il peut être nécessaire de réduire la dose de sulfonylurée ou d'insuline basale.

L'emploi du lixisénatide avec des médicaments qui font augmenter la fréquence cardiaque ou allonger l'intervalle PR commande la prudence.

Effet sur la vidange gastrique et l'absorption des médicaments à prise orale

Le ralentissement de la vidange gastrique par le lixisénatide peut entraîner celui de la vitesse d'absorption des médicaments à prise orale. Il faut employer SOLIQUA avec prudence chez le patient qui prend par voie orale des médicaments dont l'indice thérapeutique est étroit ou dont l'emploi exige un suivi clinique attentif. Si ces médicaments doivent être pris avec des aliments, il faut conseiller au patient de les prendre avec un autre repas ou collation que celui ou celle qui est précédé de l'administration de lixisénatide.

Les médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend particulièrement 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 de SOLIQUA.

Il faut conseiller aux patientes qui utilisent des contraceptifs oraux de prendre ces agents au moins 1 heure avant ou au moins 11 heures après l'injection de SOLIQUA.

Insuline glargine

Plusieurs substances influent sur le métabolisme du glucose, et leur emploi pourrait exiger de modifier la dose d'insuline et nécessiter une surveillance particulièrement étroite.

Les substances suivantes, entre autres, peuvent intensifier l'effet hypoglycémiant et la sensibilité à l'hypoglycémie : hypoglycémians oraux, inhibiteurs de l'ECA, salicylés, disopyramide, fibrates, fluoxétine, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, pentoxifylline, propoxyphène, analogues de la somatostatine (p. ex., octréotide) et antibiotiques sulfamidés. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose et de surveiller plus fréquemment la glycémie lorsque SOLIQUA est administré en concomitance avec ces médicaments.

Voici quelques exemples de substances qui peuvent atténuer l'effet hypoglycémiant de SOLIQUA : Corticostéroïdes, danazol, diazoxide, diurétiques, agents sympathomimétiques (p. ex., épinéphrine, salbutamol, terbutaline), glucagon, isoniazide, dérivés de la phénothiazine, somatropine, hormones thyroïdiennes, estrogènes, progestatifs (p. ex., contraceptifs oraux), inhibiteurs de protéase et antipsychotiques atypiques (p. ex., olanzapine et clozapine). Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose et de surveiller plus fréquemment la glycémie lorsque SOLIQUA est administré en concomitance avec ces médicaments.

Par ailleurs, les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent intensifier ou au contraire atténuer les effets hypoglycémians de l'insuline. La pentamidine peut causer une hypoglycémie, qui peut parfois être suivie d'une hyperglycémie. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose et de surveiller plus fréquemment la glycémie lorsque SOLIQUA est administré en concomitance avec ces médicaments.

En outre, sous l'influence de sympatholytiques comme les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de contre-régulation adrénargique peuvent être moins marqués ou absents. Il pourrait être nécessaire de surveiller plus fréquemment la glycémie lorsque SOLIQUA est administré en concomitance avec ces médicaments.

Autre

La prise concomitante d'une TZD et d'insuline n'est pas indiquée afin d'éviter le risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

10.2 Interactions médicament-médicament

Les produits énumérés dans le tableau ci-après ont été mis en cause dans des interactions rapportées dans des exposés de cas ou des comptes rendus d'études, ou pourraient causer des interactions importantes et graves (constituant des contre-indications).

Tableau 6 – Interactions médicamenteuses établies ou possibles avec le lixisénatide

Médicament concomitant	Lixisénatide	Source	Effet	Remarques cliniques et modification posologique recommandée
Acétaminophène Dose unique de 1000 mg	10 µg, en une dose unique	EC	Pas de variation de l'ASC _{finale} et de l'ASC _{inf} de l'acétaminophène administré avant ou après le lixisénatide. Baisse de 29 et 31 % de la C _{max} et retard d'environ 2 et 1,75 h du t _{max} médian, quand l'acétaminophène est pris 1 ou 4 h après le lixisénatide.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'acétaminophène pris avec SOLIQUA. Il est recommandé de prendre l'acétaminophène 1 h avant l'injection de SOLIQUA.

Tableau 6 – Interactions médicamenteuses établies ou possibles avec le lixisénatide

Médicament concomitant	Lixisénatide	Source	Effet	Remarques cliniques et modification posologique recommandée
Contraceptif oral Dose unique de 0,03 mg d'éthinyl estradiol (EE) et de 0,15 mg de lévonorgestrel	10 µg, en une dose unique	EC	Pas de variation de la C_{max}, de l'ASC_{finale}, de l'ASC_{inf}, du $t_{1/2}$ et du t_{max} de l'EE ou du lévonorgestrel après la prise du contraceptif oral (0,03 mg d'EE et 0,15 mg de lévonorgestrel) 1 h avant ou 11 h après l'injection s.-c. de 10 µg de lixisénatide. Pas de variation de l'ASC_{finale}, de l'ASC_{inf}, du $t_{1/2}$ de l'EE ou du lévonorgestrel quand le contraceptif oral est pris entre 1 et 4 h après le lixisénatide. Baisse respective de 52 et 46 % de la C_{max} de l'EE et du lévonorgestrel, et retard de 2 et 3 h du t_{max} quand le contraceptif oral est pris 1 h après le lixisénatide. Baisse respective de 39 et 20 % de la C_{max} de l'EE et du lévonorgestrel et retard de 1 et 1 h du t_{max} quand le contraceptif oral est pris 4 h après le lixisénatide.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de contraceptif oral pris avec SOLIQUA. Il est recommandé de prendre le contraceptif oral au moins 1 h avant ou au moins 11 h après l'injection de SOLIQUA.
Atorvastatine Doses multiples de 40 mg	Doses multiples de 20 µg	EC	Pas de variation de l'ASC_{0-24h}, mais baisse de 31 % de la C_{max} et retard de 3,25 h du t_{max} médian de l'atorvastatine quand cet agent est pris le matin avec le lixisénatide. Pas de variation du t_{max}, mais hausse respective de 27 et 66 % de l'ASC_{0-24h} et de la C_{max} de l'atorvastatine quand cet agent est pris en soirée.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'atorvastatine prise avec SOLIQUA. Il est recommandé de prendre l'atorvastatine 1 h avant l'injection de SOLIQUA.

Tableau 6 – Interactions médicamenteuses établies ou possibles avec le lixisénatide

Médicament concomitant	Lixisénatide	Source	Effet	Remarques cliniques et modification posologique recommandée
Warfarine Doses multiples de 25 mg	Doses multiples de 20 µg	EC	Pas de variation de l'ASC _{finale} , de l'ASC _{inf} de la warfarine S ou du RIN, mais baisse de 19 % de la C _{max} et retard de 7 h du t _{max} .	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de warfarine prise avec SOLIQUA, mais la mesure fréquente du RIN est recommandée au début ou à la fin du traitement par SOLIQUA (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Surveillance et épreuves de laboratoire).
Digoxine Doses multiples de 0,25 mg	Doses multiples de 20 µg	EC	Pas de variation de l'ASC _{0-24h} , mais baisse de 26 % de la C _{max} de la digoxine et retard de 1,5 h du t _{max} .	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de digoxine prise avec SOLIQUA.
Ramipril Doses multiples de 5 mg	Doses multiples de 20 µg	EC	Hausse de 21 % de l'ASC _{0-24h} et baisse de 63 % de la C _{max} du ramipril. Pas de variation de l'ASC _{0-24h} et de la C _{max} du métabolite actif (ramiprilate). Retard respectif de 2,3 et 3 h du t _{max} du ramipril et du ramiprilate.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de ramipril pris avec SOLIQUA.

Légende : EC : essai clinique; RIN : rapport international normalisé

Médicaments qui font augmenter la fréquence cardiaque

Le lixisénatide cause une augmentation de la fréquence cardiaque. L'effet sur la fréquence cardiaque de l'administration du lixisénatide avec d'autres médicaments qui font augmenter la fréquence cardiaque (p. ex., sympathomimétiques) n'a pas été évalué dans le cadre d'études d'interaction. Par conséquent, l'administration de SOLIQUA avec de tels agents commande la prudence.

Médicaments qui allongent l'intervalle PR

Le lixisénatide cause un allongement de l'intervalle PR. L'effet sur l'intervalle PR de l'administration du lixisénatide avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR (incluant, entre autres : antiarythmiques, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, glucosides digitaliques et inhibiteurs de la protéase du VIH) n'a pas été évalué. Par conséquent, l'administration de SOLIQUA avec de tels agents commande la prudence.

10.3 Interactions médicament-aliment

La survenue d'interactions entre SOLIQUA et les aliments n'a pas été établie.

10.4 Interactions médicament-plante médicinale

La survenue d'interactions entre SOLIQUA et des plantes pour usage médicinal n'a pas été établie.

10.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets de SOLIQUA sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10.6 Interactions médicament-style de vie

Les effets de SOLIQUA sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés.

La capacité de se concentrer et de réagir peut être altérée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, ou à la suite d'une atteinte visuelle. Cette situation peut mettre le patient en danger dans les circonstances exigeant de la vigilance (p. ex., conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines).

Il faut conseiller au patient de prendre les précautions qui s'imposent pour éviter l'hypoglycémie au volant. Ces mesures sont particulièrement importantes si le patient ne reconnaît pas ou pas toujours les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie ou qu'il a de fréquents épisodes d'hypoglycémie. Il y a lieu de s'interroger sur l'opportunité de conduire ou de faire fonctionner des machines dans ces circonstances.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

SOLIQUA réunit l'insuline glargine, un analogue de l'insuline basale, et le lixisénatide, un AR du GLP-1.

Insuline glargine

La principale activité de toute insuline, y compris l'insuline glargine, est la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline exerce son action hypoglycémisante en stimulant l'absorption du glucose par les tissus périphériques, principalement le muscle squelettique et le tissu adipeux, et en inhibant la glycogénèse hépatique. L'insuline inhibe la lipolyse et la protéolyse, et favorise la synthèse des protéines.

Lixisénatide

Le lixisénatide est un AR du GLP-1. Le lixisénatide fait augmenter la libération glucodépendante de l'insuline, diminuer la sécrétion du glucagon et ralentir la vidange gastrique.

11.2 Pharmacodynamie

Insuline glargine

L'association de l'insuline glargine et du lixisénatide est sans effet sur les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline glargine. Les effets de l'association insuline glargine et lixisénatide sur les propriétés pharmacodynamiques du lixisénatide n'ont pas été étudiés dans le cadre d'études de phase I.

Lixisénatide

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique menée chez des adultes atteints de diabète de type 2, l'administration de 20 mcg de lixisénatide 1 fois par jour avant le premier repas de la journée s'est traduite par une glycémie à jeun et, après un repas test normalisé, une $ASC_{0-300min}$ de la glycémie postprandiale plus basses de 1,88 mmol/L et 21,5 h·mmol/L, respectivement,

que l'administration d'un placebo. L'effet sur l'ASC de la glycémie postprandiale était particulièrement remarquable au premier repas et s'atténuait après les repas suivants de la journée.

Sécrétion de glucagon

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'administration de 20 mcg de lixisénatide 1 fois par jour s'est traduite par un taux postprandial de glucagon ($ASC_{0-300min}$) plus faible de 15,6 h·pmol/L que celle d'un placebo après un repas test normalisé.

Sécrétion d'insuline

Chez des patients atteints de diabète de type 2, le lixisénatide rétablit l'insulinosécrétion survenant en réaction immédiate à la hausse de la glycémie (première phase) en la multipliant par un facteur de 6,6 (IC à 90 % de 5,0 à 8,7) et, à la phase secondaire, il multiplie l'insulinosécrétion par un facteur de 3,0 (IC à 90 % de 2,7 à 3,3) par rapport au placebo, comme en témoigne l'ASC.

Vidange gastrique

Après un repas test normalisé radiomarké, le lixisénatide ralentit la vidange gastrique et réduit par conséquent la vitesse à laquelle le glucose atteint la circulation sanguine après un repas. Le retard de la vidange gastrique attribuable au lixisénatide a persisté tout au long d'une étude de 8 semaines menée chez des patients atteints de diabète de type 2.

Motilité de la vésicule biliaire

Au cours d'une étude avec permutation et répartition aléatoire à double insu, la motilité de la vésicule biliaire a été évaluée chez 24 sujets en bonne santé qui ont reçu du lixisénatide (20 µg) ou un placebo en doses uniques par voie sous-cutanée. L'emploi du lixisénatide a entraîné une réduction significativement plus importante de la fraction d'éjection de la vésicule biliaire (FEVB) en réponse à la cholecystokinine-8 que celui du placebo, l'écart moyen de FEVB s'établissant à 41,4 % (IC à 95 % de 28,6 à 54,2) après 30 minutes et à 45,8 % (IC à 95 % de 29,9 à 61,7) après 60 minutes.

Activité électrique du cœur

Dans le cadre d'une étude d'évaluation électrocardiographique menée à double insu avec répartition aléatoire, double placebo et groupes parallèles, on a comparé l'administration par voie sous-cutanée de doses multiples d'un placebo et de lixisénatide, à raison de 20 µg 1 fois par jour et en dose suprathérapeutique de 30 µg 2 fois par jour, pendant 28 jours chez des sujets en bonne santé (de 60 à 62 sujets par groupe de traitement). Les évaluations électrocardiographiques ont été effectuées au début de l'étude et au 28^e jour de traitement.

Fréquence cardiaque : Le lixisénatide a été lié à une augmentation de la fréquence cardiaque. Entre le groupe recevant 20 µg de lixisénatide 1 fois par jour et le groupe placebo, l'écart maximal de variation moyenne de la fréquence cardiaque depuis le début de l'étude s'établissait à 7,3 bpm (IC à 90 % de 5,6 à 9,0) 4 h après l'administration des produits. Entre le groupe recevant 30 µg de lixisénatide 2 fois par jour (dose suprathérapeutique) et le groupe placebo, l'écart maximal de variation moyenne de la fréquence cardiaque depuis le début de l'étude était de 8,6 bpm (IC à 90 % de 7,0 à 10,3) 4 h après l'administration des produits. L'augmentation moyenne 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).

Intervalle PR : Le lixisépatide a entraîné un allongement de l'intervalle PR. Entre le groupe recevant 20 µg de lixisépatide 1 fois par jour et le groupe placebo, l'écart maximal de variation moyenne de l'intervalle PR depuis le début de l'étude s'établissait à 3,7 ms (IC à 90 % de 0,6, 6,7) 1 h après l'administration des produits. Entre le groupe recevant 30 µg de lixisépatide 2 fois par jour (dose supratherapeutique) et le groupe placebo, l'écart maximal de variation moyenne de l'intervalle PR depuis le début de l'étude était de 5,0 ms (IC à 90 % de 2,0 à 8,0) 1 h après l'administration des produits.

Intervalle QTcF : L'écart maximal de variation moyenne de l'intervalle QTcF ($QTcF = QT/RR^{0,33}$) après 3h, par rapport à la valeur de départ, entre le groupe recevant 20 µg de lixisépatide 1 fois par jour et le groupe placebo, s'établissait à 4,6 ms (IC à 90 % de 2,3 à 6,9) 3 h. L'écart maximal de variation moyenne de l'intervalle QTcF après 3h, par rapport à la valeur de départ, entre le groupe recevant 30 µg de lixisépatide 2 fois par jour (dose supratherapeutique) et le groupe placebo, était de 5,5 ms (IC à 90 % de 3,2 à 7,8). Il faut employer SOLIQUA avec prudence en présence de facteurs de risque de torsade de pointes (p. ex., syndrome du QT long congénital, maladie cardiaque, anomalies électrolytiques).

Surveillance ambulatoire de la fréquence cardiaque : Au cours d'une étude ouverte avec répartition aléatoire et groupes parallèles, comportant une comparaison avec des agents actifs chez des patients atteints de diabète de type 2 non maîtrisé par l'insuline glargine, prise seule ou avec de la metformine, 46 sujets ont reçu du lixisépatide à raison de 20 µg pendant 8 semaines. La surveillance ambulatoire de la fréquence cardiaque réalisée les 57^e et 58^e jours a permis d'observer que, depuis le début de l'étude, la fréquence cardiaque moyenne diurne avait varié de 3,67 bpm en moyenne (IC à 95 % de 0,86 à 6,48) et la fréquence cardiaque moyenne nocturne, de 2,20 bpm (IC à 95 % de -0,72 à 5,11).

11.3 Pharmacocinétique

SOLIQUA

Le rapport entre l'insuline glargine et le lixisépatide réunis dans SOLIQUA est sans effet notable sur le comportement pharmacocinétique de l'insuline glargine.

Après l'administration de SOLIQUA, la C_{max} du lixisépatide est plus faible que lorsque cet agent est employé seul, tandis que l'ASC est généralement comparable. Les différences observées par rapport à la pharmacocinétique du lixisépatide sont considérées comme négligeables sur le plan clinique, que cet agent soit administré seul ou en association avec l'insuline glargine sous forme de SOLIQUA.

Absorption

Après l'injection sous-cutanée de l'association insuline glargine-lixisépatide à des patients atteints de diabète de type 1, l'insuline glargine n'a pas affiché de pic prononcé. L'exposition à l'insuline glargine contenue dans SOLIQUA s'est située entre 86 et 101 % de l'exposition consécutive à l'administration d'insuline glargine (à 100 unités/mL) seule.

Après l'injection sous-cutanée de l'association insuline glargine-lixisépatide à des patients atteints de diabète de type 1, la médiane du délai d'obtention du t_{max} du lixisépatide était comprise entre 2,5 et 3,0 heures. La C_{max} du lixisépatide contenu dans SOLIQUA était plus faible de 22 à 34 % que la C_{max} obtenue après l'administration séparée, mais simultanée, d'insuline glargine et de lixisépatide, mais il est peu probable que cette différence ait une portée clinique.

La vitesse d'absorption du lixisénatide ne diffère pas de manière cliniquement notable, que cet agent soit injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution

Le lixisénatide se lie dans une proportion modérée (55 %) aux protéines humaines.

Métabolisme et élimination

D'après les résultats d'une étude du métabolisme clinique de l'insuline glargine administrée seule, l'extrémité carboxylique de la chaîne bêta de l'insuline glargine déposée dans le tissu sous-cutané est le siège d'une biotransformation partielle donnant lieu à la formation de deux métabolites actifs, M1 ([GlyA21]insuline) et M2 ([GlyA21]-des-ThrB30-insuline), dont l'activité in vitro se compare à celle de l'insuline humaine. L'insuline glargine et ses produits de dégradation sont également présents dans la circulation.

Le lixisénatide est vraisemblablement éliminé par filtration glomérulaire, puis par réabsorption tubulaire et dégradation métabolique ultérieure.

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

Populations particulières et états pathologiques

Âge, race et sexe des sujets

Insuline glargine

L'effet de l'âge, de la race et du sexe des patients sur le comportement pharmacocinétique de l'insuline glargine n'a pas été évalué. Au cours d'essais cliniques contrôlés menés chez des adultes recevant de l'insuline glargine (à 100 unités/mL), aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité à l'analyse de sous-groupes stratifiés par l'âge, la race et le sexe.

Lixisénatide

D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe et la race des patients sont sans effet clinique notable sur le comportement pharmacocinétique du lixisénatide.

Enfants : SOLIQUA n'est pas indiqué chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de SOLIQUA n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées : SOLIQUA doit être employé avec prudence chez le patient âgé de 65 ans ou plus, car la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du lixisénatide ne peut pas être écartée.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur le comportement pharmacocinétique du lixisénatide ou de l'insuline glargine n'a pas été étudié.

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_{inf} plasmatique a augmenté d'environ 46 %, 51 % et 87 % en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement.

Insuline glargine

L'effet de l'insuffisance rénale sur le comportement pharmacocinétique de SOLIQUA n'a pas été étudié.

Poids corporel

L'effet de l'indice de masse corporelle (IMC) sur le comportement pharmacocinétique de SOLIQUA n'a pas été évalué.

Lixisénatide

D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au lixisénatide diminue de façon non linéaire à mesure que le poids corporel augmente, les plus importantes variations ayant été observées chez les patients dont le poids corporel était faible.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Stylos intacts

Conserver au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler, ni ranger à proximité du compartiment congélateur du réfrigérateur ou à côté d'un bloc réfrigérant. Conserver le stylo prérempli dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Stylos ouvertes (en cours d'utilisation)

Conserver à une température inférieure à 25 °C. Ne pas réfrigérer.

Ne pas congeler.

Retirer l'aiguille du stylo avant de le ranger.

Ranger à l'abri de la chaleur et de la lumière directes. Remettre le capuchon sur le stylo après chaque injection pour le protéger de la lumière.

Jeter le stylo 28 jours après l'avoir utilisé pour la première fois ou s'il a été exposé à une chaleur excessive ou au gel.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut examiner la solution SOLIQUA avant chaque injection. SOLIQUA ne doit être utilisé que si la solution est claire, incolore et exempte de particules visibles. Comme SOLIQUA est une solution, il n'est pas nécessaire de remettre le produit en suspension avant l'injection.

Avant d'utiliser le stylo pour la première fois, il faut le sortir du réfrigérateur et le laisser à la température ambiante durant 1 à 2 heures.

SOLIQUA ne doit pas être mélangé à une autre insuline ni dilué dans une autre solution. Le fait de mélanger la solution SOLIQUA à une autre insuline ou de la diluer peut en modifier l'activité au fil du temps et faire précipiter la solution.

Toujours fixer une nouvelle aiguille sur le stylo avant chaque injection. Les aiguilles sont à usage unique et ne doivent pas être réutilisées. Le patient doit retirer l'aiguille du stylo et la jeter après chaque injection.

Si l'aiguille se bloque, le patient doit suivre les recommandations du mode d'emploi inclus dans le dépliant de conditionnement.

Ne jamais réutiliser un stylo vide; jeter tout stylo vide de manière sécuritaire.

Pour éviter la transmission éventuelle de maladie, le patient ne doit pas partager son stylo avec d'autres personnes.

Vérifier l'étiquette avant chaque injection afin d'éviter des erreurs de médication en confondant SOLIQUA avec d'autres antidiabétiques injectables.

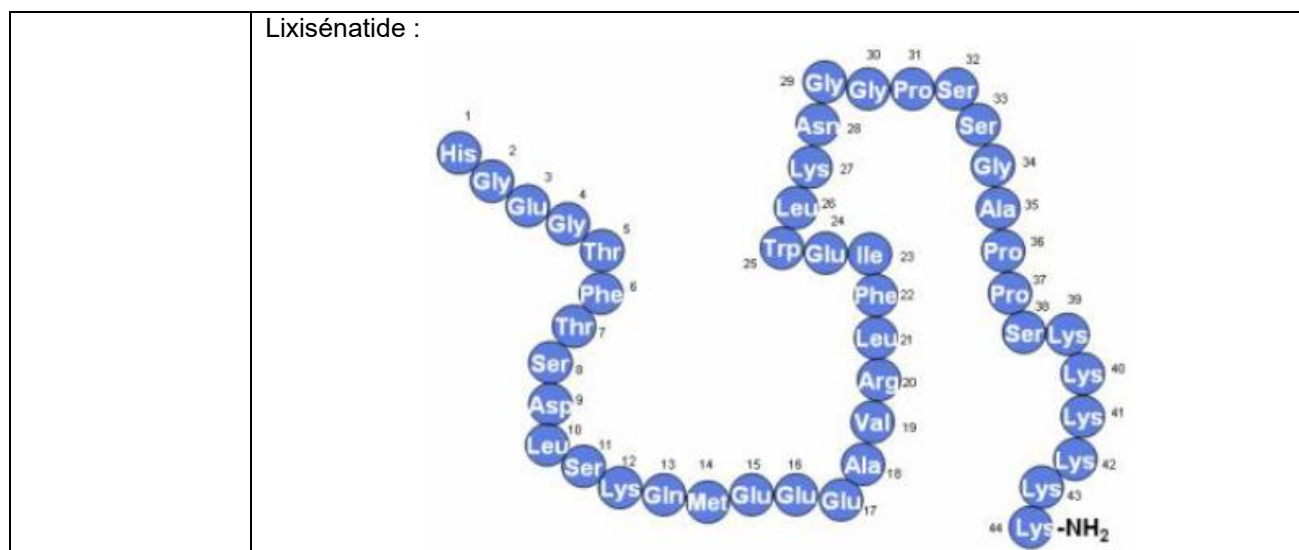
Avant d'utiliser SOLIQUA, lire attentivement le mode d'emploi inclus dans le dépliant de conditionnement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune	insuline glargine analogue recombiné de l'insuline humaine	lixisénatide
Nom chimique	21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg-insuline humaine	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 ₂
Formule et masse moléculaires	C ₂₆₇ H ₄₀₄ N ₇₂ O ₇₈ S ₆ 6063 daltons	C ₂₁₅ H ₃₄₇ N ₆₁ O ₆₅ S 4858,5
Propriétés physicochimiques	fine poudre blanche	poudre amorphe hygroscopique, blanche ou blanc cassé
Solubilité à 25 °C	de 3 à 7 mcg/mL à un pH de 7 au moins 10 mg/mL à un pH de 5 plus de 100 mg/mL à un pH de 2	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
Formule de structure	Insuline glargine : The diagram illustrates the structure of Insulin Glargine. It consists of two chains: the A-chain (top) and the B-chain (bottom). The A-chain has 21 residues: Gly (1), Ile (2), Val (3), Glu (4), Gln (5), Cys (6), Cys (7), Thr (8), Ser (9), Ile (10), Cys (11), Ser (12), Leu (13), Tyr (14), Gln (15), Leu (16), Glu (17), Asn (18), Tyr (19), Cys (20), and Gly (21). The B-chain has 21 residues: Phe (1), Val (2), Asn (3), Gln (4), His (5), Leu (6), Cys (7), Gly (8), Ser (9), His (10), Leu (11), Val (12), Glu (13), Ala (14), Leu (15), Tyr (16), Leu (17), Val (18), Cys (19), Gly (20), and Glu (21). Disulfide bonds (S-S) are shown between Cys 6 and Cys 11 in the A-chain, between Cys 7 and Cys 19 between the chains, and between Cys 19 and Cys 20 in the B-chain. A third chain of 7 residues (Arg, Arg, Thr, Lys, Pro, Thr, Tyr) is shown at the bottom, connected to the B-chain via a linker.	



15 ESSAIS CLINIQUES

15.1 Conception et aspects démographiques des études

Tableau 7– Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nbre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe (H/F)
EFC12404*	Étude ouverte, avec répartition aléatoire et 3 groupes parallèles Comparaison avec agents actifs (insuline glargine et lixisénatide)	Produit(s) à l'étude : SOLQUA (association à dose fixe) Dose de départ - SOLQUA : 10 U d'insuline glargine/5 mcg de lixisénatide; possibilité d'augmenter la dose quotidienne jusqu'à 60 U/20 µg; administration par injection s.-c. Témoins - Insuline glargine : dose de départ de 10 U; possibilité d'augmenter la dose quotidienne jusqu'à 60 U; administration par injection s.-c. - Lixisénatide : 10 µg 1 f.p.j. durant 2 semaines, puis 20 µg 1 f.p.j. (dose d'entretien) par la suite; administration par injection s.-c. SOLQUA : Injection s.-c. au moyen du stylo injecteur SoloSTAR® 30 semaines	1170 469 467 234	58,4 (18-82)	592/578

Tableau 7– Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nbre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe (H/F)
EFC12405	Étude ouverte, avec répartition aléatoire et 2 groupes parallèles Comparaison avec agent actif (insuline glargine)	Produit(s) à l'étude : SOLQUA (association à dose fixe) Dose de départ - SOLQUA : 20 U/10 mcg (administrée par injection s.-c.) si la dose d'insuline glargine administrée la veille de la répartition aléatoire était < 30 U; 30 U/10 mcg (administrée par injection s.-c.) si la dose d'insuline glargine administrée la veille de la répartition aléatoire était ≥ 30 U. Dose non modifiée durant 2 semaines. - Dose maximale de SOLQUA : 60 U/20 mcg Témoins Dose de départ - Insuline glargine : Même dose que celle administrée la veille de la répartition aléatoire. - Dose quotidienne maximale d'insuline glargine : 60 U Adaptation des doses de SOLQUA et d'insuline glargine une fois par semaine SOLQUA : Injection s.-c. au moyen du stylo injecteur SoloSTAR® 30 semaines	736 367 369	60,0 (32-85)	344/392

Tableau 7– Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nbre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe (H/F)
EFC 13794	Étude ouverte, avec répartition aléatoire et 2 groupes parallèles Comparaison avec agent actif (AR du GLP-1)	Produit(s) à l'étude : SOLQUA (association à dose fixe) Dose de départ - SOLQUA : 10 U d'insuline glargine/5 mcg de lixisénatide - Adaptation de la dose deux fois par semaine en fonction de la dose d'insuline glargine durant les 8 premières semaines, puis au moins une fois par semaine par la suite. Possibilité de poursuivre l'adaptation de la dose deux fois par semaine si le chercheur le jugeait approprié. - Dose maximale de SOLQUA : 60 U/20 mcg SOLQUA : Injection s.-c. au moyen du stylo injecteur SoloSTAR® Témoins AR du GLP-1 : - Liraglutide 1 fois par jour ou exénatide 2 fois par jour, ou encore exénatide à libération prolongée, albiglutide ou dulaglutide une fois par semaine - Même dose quotidienne et même schéma que la veille de la répartition aléatoire AR du GLP-1 : Injection s.-c. au moyen d'un stylo injecteur 26 semaines	Total : 511 255 256	59,6 (25-84)	268/243

* Indication non homologuée, étude complémentaire (innocuité et paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).

Aperçu des études cliniques

L'innocuité et l'efficacité de SOLQUA pour le contrôle glycémique ont été évaluées dans le cadre de trois études cliniques avec répartition aléatoire et agent de comparaison actif menées en mode ouvert chez des patients atteints de diabète de type 2.

Pendant les études EFC12404 et EFC12405, on a adapté la dose d'insuline glargine une fois par semaine, en se fondant sur la valeur médiane de la glycémie à jeun automesurée au cours des 3 jours précédents (voir [Tableau 8](#)). Au cours de l'étude EFC13794, la dose a été adaptée deux fois par semaine en fonction de la dose d'insuline glargine durant les 8 premières semaines, puis une fois par semaine par la suite. Si le chercheur le jugeait approprié, il était possible de poursuivre l'adaptation de la dose deux fois par semaine.

Tableau 8 – Adaptation de la dose de SOLIQUA

Glycémie à jeun automesurée (mmol/L)	Modification de la dose (unités/jour)
> 7,8	+4
Entre > 5,6 et ≤ 7,8	+2
Entre 4,4 et 5,6	Aucun changement
< 4,4	-2

15.2 Résultats des études

Études cliniques réunissant des patients atteints de diabète de type 2 non maîtrisé par l'insuline basale seule ou en association avec la metformine

En tout, 736 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cette étude multicentrique de 30 semaines menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et 2 groupes parallèles, et visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de SOLIQUA et de l'insuline glargine (à 100 U/mL).

À la sélection, les patients recevaient de l'insuline basale depuis au moins 6 mois, en dose stable se situant entre 15 et 40 unités par jour, seule ou en association avec 1 ou 2 antidiabétiques oraux (ADO) (metformine et/ou sulfonylurée, glinide, inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 [SGLT2] ou inhibiteur de la DPP-4); leur taux d'HbA_{1c} se situait entre 7,5 et 10 %.

Les 1018 patients admissibles ont participé à une période préparatoire de 6 semaines, durant laquelle ils ont continué de recevoir l'insuline glargine ou sont passés à l'insuline glargine, s'ils prenaient une autre insuline basale; leur dose d'insuline a été adaptée ou stabilisée, tandis qu'ils continuaient de prendre de la metformine (s'ils en prenaient déjà). Tous les autres ADO ont été abandonnés.

À la fin de la période préparatoire, les patients ayant un taux d'HbA_{1c} se situant entre 7 et 10 %, une glycémie à jeun égale ou inférieure à 7,8 mmol/L et recevant entre 20 et 50 unités d'insuline glargine par jour ont été répartis aléatoirement dans 2 groupes recevant respectivement SOLIQUA (n = 367) ou de l'insuline glargine (n = 369).

Voici les caractéristiques de ces participants atteints de diabète de type 2 : âge moyen de 60 ans, proportion d'hommes de 46,7 %; répartition ethnique : 91,7 % de Blancs, 5,2 % de Noirs ou d'Afro-Américains et 17,9 % d'Hispaniques. L'IMC moyen était d'environ 31 kg/m² au moment de la sélection.

Le diabète remontait en moyenne à environ 12 ans.

À la 30^e semaine, SOLIQUA avait occasionné une amélioration significativement plus importante ($p < 0,0001$) du taux d'HbA_{1c} que l'insuline glargine (voir le [Tableau 9](#) et la [Figure 1](#)).

L'étude a été conçue pour démontrer la contribution de l'agoniste du récepteur du GLP-1 à l'effet hypoglycémiant. La dose maximale d'insuline glargine était de 60 unités, et l'algorithme d'ajustement posologique retenu visait à isoler l'effet de l'agoniste du récepteur du GLP-1. À la fin de l'étude, les doses d'insuline glargine étaient équivalentes dans tous les groupes. À la 30^e semaine, la dose finale moyenne de SOLIQUA et d'insuline glargine s'établissait à 46,7 unités (pour SOLIQUA : 46,7 unités d'insuline glargine et 15,6 mcg de lixisénatide). L'écart

entre les effets observés dans le cadre de l'étude ne correspond pas nécessairement à l'effet qui peut être observé en situation réelle, où l'insuline glargine peut être employée à différentes doses.

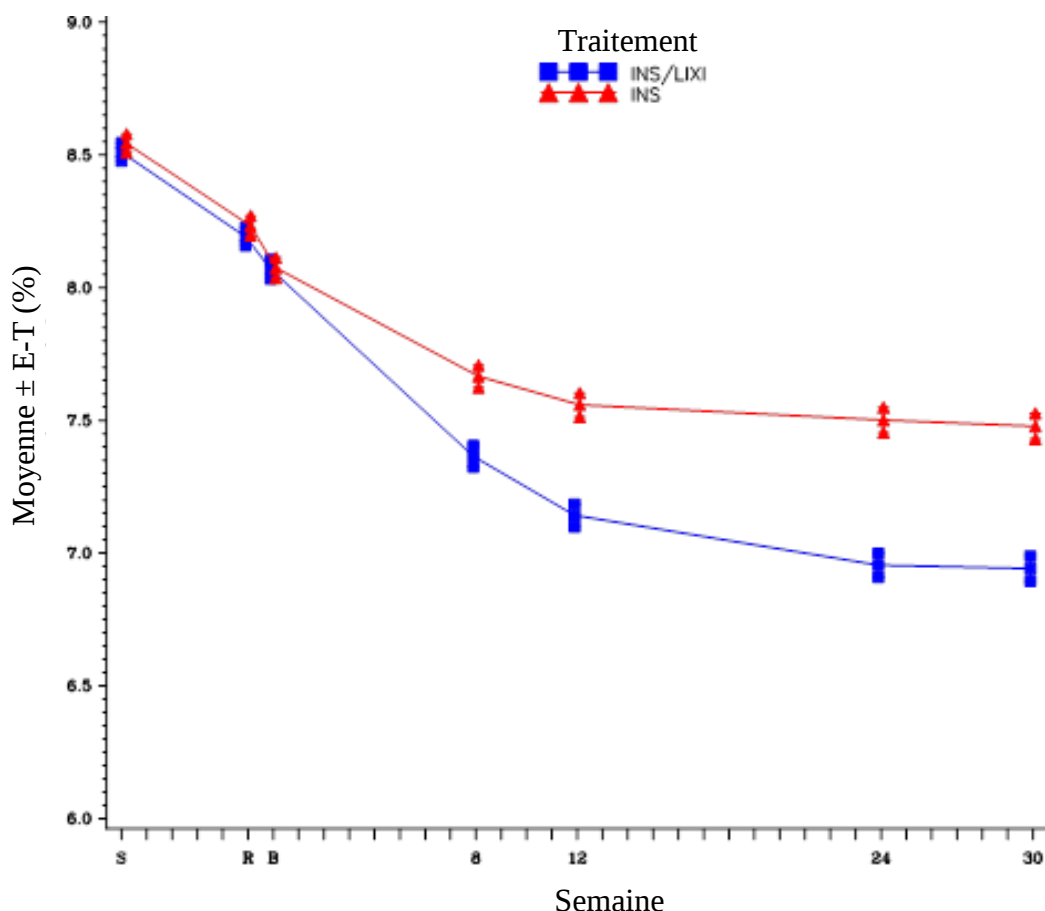
Tableau 9 – Résultats 30 semaines après le passage de l'insuline basale à SOLIQUA (population en IDTm)

	SOLIQUA	Insuline glargine
Nombre de sujets (IDTm)	366	365
Taux d'HbA_{1c} (%)		
À la sélection (moyenne)	8,5	8,5
Initial (moyenne après période préparatoire)	8,1	8,1
À la fin de l'étude (moyenne)	6,9	7,5
Variation des MC depuis le début (moyenne)	-1,1	-0,6
Différence avec insuline glargine [intervalle de confiance à 95 %] (valeur de <i>p</i>)	-0,5 [-0,6 à -0,4] (<i>p</i> < 0,0001)	
Nbre de patients (%) ayant un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la 30^e semaine	201 (54,9 %)	108 (29,6 %)
Écart procentuel avec insuline glargine (intervalle de confiance à 95 %) (valeur de <i>p</i>)	25,52 % (18,94 % à 32,10 %) (<i>p</i> < 0,0001)	
Poids corporel moyen (kg)		
Initial (moyenne)	87,8	87,1
Variation des MC depuis le début (moyenne)	-0,7	0,7
Différence avec insuline glargine [intervalle de confiance à 95 %] (valeur de <i>p</i>)	-1,4 [-1,8 à -0,9] (<i>p</i> < 0,0001)	

IDTm : analyse en intention de traiter modifiée; MC : moindres carrés

Il y avait une différence statistiquement significative entre les patients du groupe SOLIQUA et ceux du groupe insuline glargine quant au pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 % sans gain de poids à la 30^e semaine (*p* < 0,0001).

Figure 1 – Taux d'HbA_{1c} moyen (%) à chaque évaluation durant la période de traitement de 30 semaines après la répartition aléatoire – population en IDTm



E-T : erreur-type; IDTm : analyse en intention de traiter modifiée; INS : insuline glargine; LIXI : lixisénatide

Étude clinique auprès de patients atteints de diabète de type 2 mal maîtrisé par un AR du GLP-1

L'efficacité et l'innocuité de SOLIQUA ont été comparées à celles d'un AR du GLP-1 dans le cadre d'une étude de 26 semaines menée en mode ouvert et avec répartition aléatoire. Au total, 514 patients atteints de diabète de type 2 mal maîtrisé (taux d'HbA_{1c} allant de 7 à 9 %) malgré un traitement par le liraglutide ou l'exénatide d'une durée d'au moins 4 mois, ou malgré un traitement associant le dulaglutide, l'albiglutide ou l'exénatide à libération prolongée et la metformine, tous administrés à la dose maximale tolérée, d'une durée d'au moins 6 mois. Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement pour recevoir, en plus du traitement antidiabétique oral alors en cours, soit SOLIQUA, soit l'AR du GLP-1 qu'ils recevaient déjà.

Au moment de la sélection, 59,7 % des sujets recevaient un AR du GLP-1 une ou deux fois par jour, et 40,3 % d'entre eux recevaient un AR du GLP-1 une fois par semaine. Les AR du GLP-1 les plus courants étaient le liraglutide (54,5 %) et le dulaglutide (20,4 %). Un petit nombre de patients recevaient aussi d'autres antidiabétiques oraux en association avec la metformine (pioglitazone [6,6 %] ou un inhibiteur du SGLT2 [10,1 %]). Parmi eux, 12 patients recevant de la pioglitazone et 26 patients recevant un inhibiteur du SGLT2 comme traitement de fond ont été répartis aléatoirement pour recevoir SOLIQUA. Les caractéristiques de la population à l'étude

étaient les suivantes : l'âge moyen était de 59,6 ans et la proportion d'hommes était de 52,5 %; 94,4 % des sujets étaient de race blanche, 3,7 % étaient de race noire ou Afro-Américains, 1,4 % étaient d'origine asiatique et 10,3 % étaient d'origine hispanique. Le diabète remontait en moyenne à 11 ans, et la durée moyenne du traitement antérieur par un AR du GLP-1 était de 1,9 an. L'indice de masse corporelle moyen était d'environ 32,9 kg/m², le DFG_e s'établissait à 87,3 mL/min/1,73 m² et 90,7 % des patients présentaient un DFG_e ≥ 60 mL/min/1,73 m².

La dose de départ de SOLIQUA était de 10 unités (10 unités d'insuline glargine/5 mcg de lixisénatide). La dose moyenne au début de l'étude était de 1,7 mg pour le liraglutide, de 18,2 mcg pour l'exénatide, de 1,4 mg pour le dulaglutide, de 2 mg pour l'exénatide à libération prolongée et de 47,8 mg pour l'albiglutide. La dose quotidienne moyenne d'insuline glargine à la 26^e semaine était de 43,5 U.

Le paramètre d'évaluation principal, soit la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début et la 26^e semaine de l'étude, visait à évaluer la supériorité de SOLIQUA par rapport aux AR du GLP-1. À la 26^e semaine, le taux d'HbA_{1c} avait diminué de 1,0 % dans le groupe SOLIQUA et de 0,4 % dans le groupe AR du GLP-1. La différence moyenne (IC à 95 %) entre le groupe SOLIQUA et le groupe AR du GLP-1 pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA_{1c} s'établissait à -0,6 (-0,80 à -0,5), une valeur statistiquement significative (voir le [Tableau 10](#) et la [Figure 2](#)). Une analyse prédéfinie selon le sous-type d'AR du GLP-1 (administration une/deux fois par jour ou une fois par semaine) effectuée à la sélection a révélé que la variation du taux d'HbA_{1c} à la 26^e semaine était comparable dans chacun des sous-groupes et concordait avec les résultats de l'analyse principale portant sur l'ensemble de la population.

Tableau 10 – Résultats à la 26^e semaine après le passage d'un AR du GLP-1 à SOLIQUA (population en IDTm)

	SOLIQUA	AR du GLP-1
Nombre de sujets (IDTm)	252	253
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Initial (moyenne après période préparatoire)	7,8	7,8
À la fin de l'étude (moyenne)	6,7	7,4
Variation des MC depuis le début (moyenne)	-1,0	-0,4
Différence avec AR du GLP-1 [intervalle de confiance à 95 %] (valeur de <i>p</i>)	-0,6 [-0,8, -0,5] (<i>p</i> < 0,0001)	
Nombre de patients (%) ayant un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la 26^e semaine	156 (61,9 %)	65 (25,7 %)
Écart procentuel (intervalle de confiance à 95 %) avec AR du GLP-1	36,1 % (28,1 à 44,0 %)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Initiale (moyenne)	9,06	9,45
À la fin de l'étude (moyenne)	6,86	8,66
Variation des MC depuis le début (moyenne)	-2,28	-0,60
Différence avec AR du GLP-1 [intervalle de confiance à 95 %] (valeur de <i>p</i>)	-1,67 (-2,00 à -1,34) (<i>p</i> < 0,0001)	
Poids corporel moyen (kg)		
Initial (moyenne)	93,01	95,49
Variation des MC depuis le début (moyenne)	1,9	-1,1

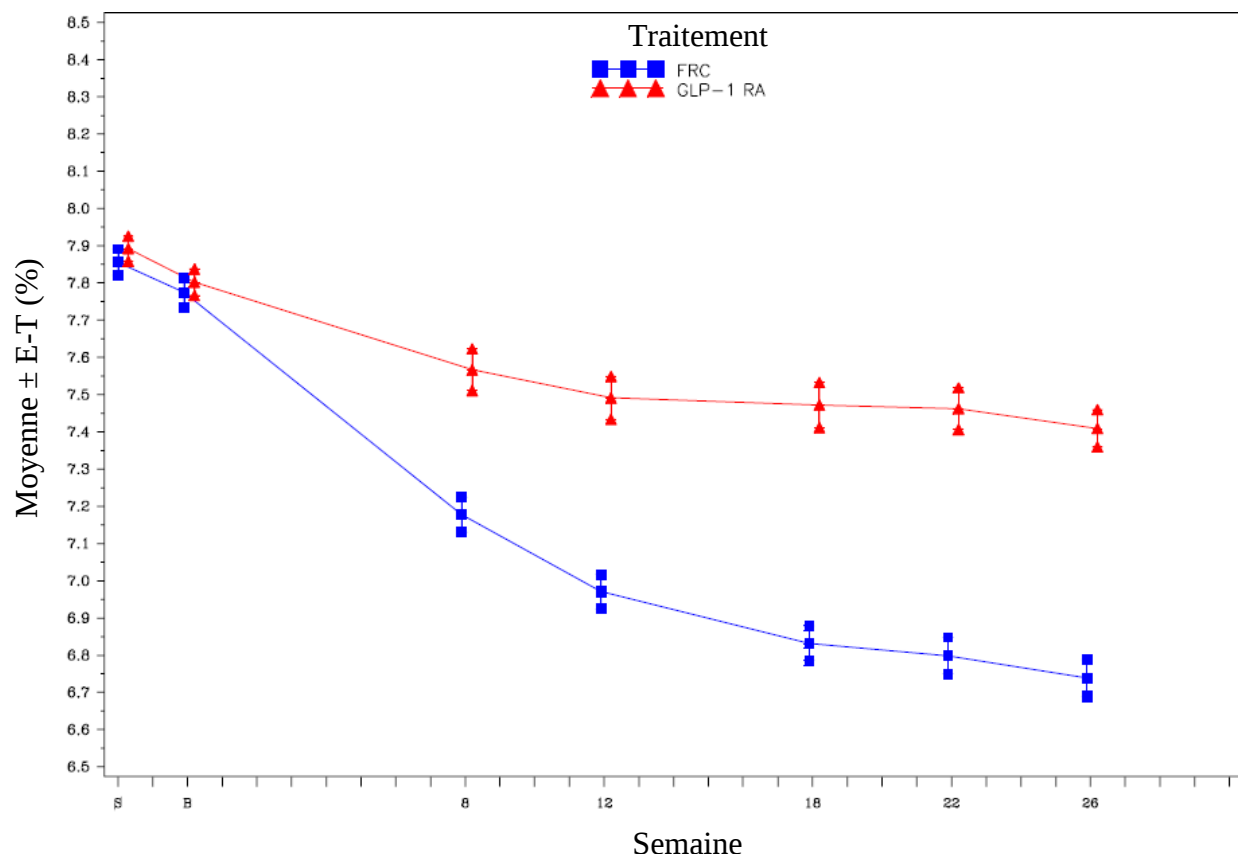
Tableau 10 – Résultats à la 26^e semaine après le passage d'un AR du GLP-1 à SOLIQUA (population en IDTm)

	SOLIQUA	AR du GLP-1
Nombre de sujets (IDTm)	252	253
Différence avec AR du GLP-1 [intervalle de confiance à 95 %]	3,0 [2,4 à 3,6]	

AR du GLP-1 : agoniste du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*); IDTm : analyse en intention de traiter modifiée; MC : moindres carrés

** Non inclus dans l'analyse hiérarchique prédéfinie.

Figure 2 – Taux d'HbA_{1c} moyen (%) à chaque évaluation durant la période de traitement de 26 semaines après la répartition aléatoire – population en IDTm



E-T : erreur-type; IDTm : analyse en intention de traiter modifiée

Études axées sur les paramètres cardiovasculaires

L'innocuité cardiovasculaire de l'insuline glargine et du lixisénatide a été établie dans le cadre des essais cliniques ORIGIN et ELIXA, respectivement. SOLIQUA n'a pas fait l'objet d'études axées spécialement sur les paramètres cardiovasculaires.

Lixisénatide

L'étude ELIXA était une étude multinationale menée à double insu avec répartition aléatoire visant à comparer les effets sur certains paramètres cardiovasculaires du lixisénatide et d'un placebo chez 6068 patients atteints de diabète de type 2 ayant récemment eu un syndrome coronarien aigu (SCA). Le paramètre d'efficacité principal comprenait le temps écoulé avant la survenue confirmée par un comité d'examen de l'un ou l'autre des événements cardiovasculaires suivants : mort d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IM) non mortel, accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel ou hospitalisation pour cause d'angine instable. 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.

Le paramètre principal a été de fréquence comparable dans les groupes traité et témoin : le rapport des risques instantanés (RRI) entre le lixisénatide et le placebo était de 1,02, l'intervalle bilatéral de confiance à 95 % allant 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.

Insuline glargine

L'étude ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) était une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire, visant à comparer le temps écoulé avant la survenue d'une première manifestation indésirable cardiovasculaire grave (MACE : *Major Adverse Cardiovascular Event*) chez 12 537 patients recevant de l'insuline glargine (à 100 U/mL) ou les soins standard. Par définition, les MACE incluaient la mort d'origine cardiovasculaire, l'IM non mortel et l'AVC non mortel. La fréquence des MACE a été comparable dans les groupes recevant LANTUS et les soins standard au cours de cette étude (RRI de 1,02; IC à 95 % de 0,94 à 1,11).

Pendant l'essai ORIGIN, la fréquence globale de cancer (tous types confondus; RRI de 0,99; IC à 95 % de 0,88 à 1,11) ou de mortalité due au cancer (RRI de 0,94; IC à 95 % de 0,77 à 1,15) a également été comparable entre les deux groupes.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

SOLQUA

Aucune étude chez l'animal visant à évaluer le pouvoir cancérogène, mutagène ou génotoxique de l'association insuline glargine et lixisénatide n'a été menée.

Insuline glargine

Toxicité aiguë

On a étudié la toxicité aiguë de l'insuline glargine administrée par voie i.v. et s.-c. chez la souris et chez le rat. La dose létale médiane pour chaque espèce a été égale ou supérieure à 1000 U/kg.

Toxicité chronique

À l'évaluation de la toxicité d'insuline glargine administrée en doses multiples par voie s.-c. chez la souris, le rat et le chien, on n'a observé que les données pharmacodynamiques attendues.

Carcinogénèse

Le pouvoir carcinogène de trois doses différentes d'insuline glargine a été évalué chez la souris et le rat, pendant une période de 2 ans. Les résultats de ces études ne portent pas à croire que l'insuline glargine ait un pouvoir cancérogène chez l'humain.

Dans le cadre des études de cancérogénicité d'une durée de 2 ans, des souris et des rats ont reçu de l'insuline glargine en doses atteignant 0,455 mg/kg, correspondant chez le rat et la souris à environ 10 et 5 fois la dose initiale de 10 U pour injection s.-c. recommandée chez l'humain (0,008 mg/kg/j), compte tenu de la surface corporelle (mg/m²). Les résultats obtenus chez les souris femelles ne se sont pas révélés concluants, en raison de la mortalité excessive observée dans tous les groupes de traitement. Rien n'explique clairement cette mortalité excessive. Un effet semblable a été observé chez les souris femelles des groupes témoins : la mortalité était comparable chez les animaux témoins qui avaient reçu la solution saline (34 %) et les animaux traités qui avaient reçu la plus forte dose d'insuline (28 %), mais elle atteignait 42 % chez les animaux témoins qui avaient reçu l'excipient et se comparait alors à la mortalité

observée chez les animaux traités qui avaient reçu la plus faible dose d'insuline (46 %). En revanche, la mortalité était la même chez les souris mâles témoins qui avaient reçu la solution saline et l'excipient (16 %). Ces observations ont donc été considérées accidentelles et attribuables à la variabilité biologique. La présence d'histiocytomes au point d'injection a été constatée chez des rats mâles (fréquence significative) et des souris mâles (fréquence non significative) qui avaient reçu un excipient acide. Ce type de tumeurs n'a toutefois pas été observé chez les animaux femelles, dans le groupe témoin ayant reçu la solution saline ni dans les groupes de comparaison ayant reçu l'insuline dans un excipient différent. La portée clinique chez l'humain de ces observations est inconnue.

Mutagenèse

L'insuline glargine s'est révélée dépourvue de pouvoir mutagène dans le cadre des tests de mutation génétique sur bactéries et cellules mammaliennes (test d'Ames et recherche de mutation HGPRT) et de la recherche d'aberrations chromosomiques (in vitro sur cellules V79 et in vivo sur cellules de hamster chinois).

Altération de la fertilité

Dans le cadre d'une étude portant à la fois sur la fertilité et sur les effets prénatals et postnatals, des rats mâles et femelles ont reçu par voie s.-c. des doses d'insuline glargine allant jusqu'à 0,36 mg/kg/jour, correspondant à environ 7 fois la dose de départ de 10 U (0,008 mg/kg/jour) pour injection s.-c. recommandée chez l'humain, compte tenu de la surface corporelle (mg/m²). Des manifestations de toxicité maternelle imputables à une hypoglycémie liée à la dose, incluant quelques décès, ont été observées. Par conséquent, le taux des naissances n'a baissé que dans le groupe recevant la plus forte dose. Des effets similaires ont été liés à l'emploi de l'insuline humaine NPH.

Développement embryofœtal

Au cours d'une étude d'embryotoxicité menée chez le rat, on a observé des cas d'hypoglycémie, mais pas de manifestations de toxicité chez les mères. L'insuline glargine n'a pas eu d'effet embryotoxique ou tératogène. Pendant une étude d'embryotoxicité menée chez le lapin, on a observé des manifestations de toxicité embryofœtale et maternelle (choc hypoglycémique et mortalité intra-utérine) dues à l'hypoglycémie, y compris des anomalies isolées dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée. Des effets similaires ont été liés à l'emploi de l'insuline humaine NPH.

Chez des rates et des lapines respectivement exposées à des doses jusqu'à 40 fois et 2 fois plus élevées que la dose quotidienne moyenne d'insuline basale chez l'humain (0,5 U/kg), on n'a pas observé d'effet nocif direct sur la gestation aux divers stades de gravidité. Les effets de l'insuline glargine n'ont généralement pas différé de ceux de l'insuline humaine régulière; toutefois, on a observé une dilatation des ventricules cérébraux chez cinq fœtus issus de deux portées de lapines ayant reçu la plus forte dose.

Lixisénatide

Toxicité aiguë

Chez la souris, le rat et le chien respectivement, le lixisénatide administré en doses uniques de 500, 5000 et 100 µg/kg par voie i.v., ou de 500, 5000 et 200 µg/kg par voie s.-c., a été bien toléré et n'a causé aucun cas de mortalité.

Toxicité de doses multiples

La toxicité du lixisénatide administré par voie s.-c. 2 fois par jour (à 8 h d'intervalle) a été

évaluée chez la souris, le rat et le chien, pendant une période pouvant atteindre 13, 26 et 52 semaines, respectivement.

La variation du poids corporel ou le gain pondéral observés chez la souris et le rat ainsi que les signes cliniques ont généralement été légers. Aucun organe cible pertinent pour l'innocuité chez l'humain n'a été déterminé, et le lixisénatide a été bien toléré chez la souris et le rat en doses atteignant 4000 µg/kg/jour (ASC > 47 fois l'exposition clinique moyenne, de 7,25 ng·h/mL).

Chez le chien, la réduction de la consommation alimentaire et la perte de poids ont limité la dose. L'augmentation graduelle initiale de la dose a atténué les effets du lixisénatide sur le poids corporel et la consommation alimentaire. Il a été possible d'administrer des doses pouvant atteindre 2000 µg/kg/jour pendant 52 semaines en augmentant la dose par paliers. Aucun organe d'intérêt n'a été touché chez les femelles. Des altérations microscopiques ont été cernées dans les testicules et les épидидymes des mâles exposés aux doses de 200 et 500 µg/kg/jour au cours de l'étude de 13 semaines et aux doses de 400 et 2000 µg/kg/jour pendant l'étude de 52 semaines. Il s'agissait d'hypospermatogenèse modérée ou grave dans les tubes séminifères, de dilatation et de dégénérescence épидидymaires, et d'oligospermie ou d'aspermie; ces altérations avaient disparu 4 semaines après l'arrêt du traitement à la fin de l'étude de 13 semaines. Les altérations testiculaires et épидидymaires sont survenues après une exposition équivalant à de nombreuses fois l'exposition chez l'humain (> 140 fois). L'écart considérable entre l'exposition clinique et l'exposition liée aux altérations testiculaires et épидидymaires 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 lixisénatide chez les patients de sexe masculin.

Carcinogénèse

On a évalué le pouvoir cancérogène du lixisénatide administré 2 fois par jour par voie s.-c. à raison de 40, 200 et 1000 µg/kg, pendant 2 ans, à des souris et des rats. Chez la souris, des adénomes des cellules C de la thyroïde se sont formés après l'exposition des mâles à la dose de 1000 µg/kg 2 fois par jour, tandis que la fréquence d'hyperplasie en foyer des cellules C thyroïdiennes a augmenté chez les animaux mâles qui avaient reçu la dose de 200 µg/kg et chez les animaux mâles et femelles qui avaient reçu la dose de 1000 µg/kg. Chez le rat, on a observé une augmentation non liée à la dose des fréquences d'hyperplasie en foyer et d'adénome des cellules C de la thyroïde à toutes les doses étudiées, et de la fréquence de carcinome des cellules C chez les animaux mâles et femelles qui avaient reçu les doses de 200 et 1000 µg/kg 2 fois par jour.

La dose sans effet au-delà de laquelle la fréquence d'hyperplasie et d'adénome des cellules C de la thyroïde augmente n'a pas été établie chez le rat. Chez le rat, l'exposition générale (ASC moyenne) à la plus faible dose correspondait à plus de 9 fois l'exposition chez l'humain, tandis que chez les animaux exposés aux plus fortes doses, chez qui des carcinomes des cellules C étaient apparus, elle était au moins 35 fois plus élevée. Chez la souris, l'apparition d'adénomes des cellules C thyroïdiennes a été liée au lixisénatide seulement chez les mâles ayant reçu la plus forte dose (1000 µg/kg 2 fois par jour), après une exposition 128 fois plus importante que chez l'humain. À la dose de 200 µg/kg sans effet tumorigène chez la souris, l'exposition était 26 fois plus importante que chez l'humain. L'hyperplasie en foyer des cellules C de la thyroïde a été plus fréquente après l'exposition aux doses de 200 (mâles seulement) et 1000 µg/kg 2 fois par jour, l'exposition liée à la dose sans effet, de 40 µg/kg 2 fois par jour, équivalant à 4 fois l'exposition chez l'humain.

Mutagenèse

Le lixisénatide s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène ou clastogène dans le cadre d'une série de tests de génotoxicité standard (test d'Ames sur bactéries, recherche d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains, test du micronoyau de moelle osseuse de souris).

Chez des rats et des rates, l'injection s.-c. de lixisénatide en dose de 2, 29 ou 414 µg/kg 2 fois par jour avant l'accouplement et jusqu'au 6^e jour de gestation n'a pas eu d'effet indésirable sur la fertilité des mâles ou des femelles, même à la plus forte dose de 414 µg/kg équivalant à une exposition environ 300 fois plus élevée que l'exposition générale chez l'humain consécutive à l'administration de 20 µg/jour, compte tenu de la surface corporelle (µg/m²).

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 1000 µg/kg/jour) du 6^e jour de gestation au 17^e (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 microphthalmie (5 µg/kg/jour), une anophthalmie 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 lixisénatide 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^e jour de gestation au 18^e 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 lixisénatide administré à raison de ≥ 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 ≥ 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 inférieures et 2 fois supérieures à l'exposition clinique, respectivement.

Développement périnatal et postnatal

Le lixisénatide 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^e jour de gestation au 21^e 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie d'ADLYXINE, solution injectable dosée à 10 et 20 µg/dose, numéro de contrôle 193862, sanofi-aventis Canada Inc. (23 mai 2017)
2. Monographie de LANTUS, solution injectable dosée à 100 U/mL, numéro de contrôle 190627, sanofi-aventis Canada Inc. (6 avril 2018)

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr**SOLQUA**®

Insuline glargine et lixisénatide pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **SOLQUA** et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SOLQUA**.

Mises en garde et précautions importantes

- Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet très courant de l'emploi de médicaments contenant de l'insuline, y compris **SOLQUA**.
- Non corrigée, l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) peut causer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Vérifiez régulièrement votre taux de sucre sanguin (glycémie). Votre professionnel de la santé vous dira à quel moment et à quelle fréquence vérifier votre glycémie (voir la section « Autres mises en garde à connaître » ci-dessous).
- Votre professionnel de la santé vous indiquera aussi la quantité d'insuline dont vous avez besoin chaque jour. Il est important que vous utilisiez **SOLQUA** en suivant les recommandations de votre médecin.
- Ne vous injectez **jamais** **SOLQUA** dans une veine ou un muscle.
- **Il ne faut pas mélanger SOLQUA avec un autre type d'insuline ou de liquide, car le médicament pourrait ne pas avoir l'effet voulu.**
- N'utilisez **SOLQUA** que si la solution qui se trouve dans le stylo injecteur est claire, incolore et exempte de particules.

Pourquoi **SOLQUA** est-il utilisé?

- **SOLQUA** est employé en association avec la metformine et en complément d'un régime alimentaire et d'un programme d'exercice afin d'améliorer l'équilibre glycémique chez l'adulte atteint de diabète de type 2.
- Il est habituellement prescrit lorsque les autres traitements ne permettent pas de maîtriser la glycémie (taux de sucre dans le sang) de façon satisfaisante.
 - Ces autres traitements peuvent comprendre :
 - une insuline basale, seule ou en association avec la metformine;
 - un agoniste du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) (AR du GLP-1), en association avec la metformine.

Comment **SOLQUA** agit-il?

SOLQUA contient deux médicaments antidiabétiques :

- l'insuline glargine, un type d'insuline à longue durée d'action qui aide à équilibrer la glycémie toute la journée durant;
- le lixisénatide, un médicament de la classe des AR du GLP-1 qui aide l'organisme à produire lui-même de l'insuline supplémentaire quand la glycémie augmente, et qui ralentit l'absorption du sucre contenu dans les aliments.

Quels sont les ingrédients de SOLIQUA?

Ingrédients médicinaux : insuline glargine et lixisénatide

Ingrédients non médicinaux : chlorure de zinc, eau pour injection, glycérol, *m*-crésol (2,7 mg/mL; agent de conservation), méthionine, solution d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

SOLIQUA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution stérile pour injection offerte en stylo SoloSTAR prérempli de 3 mL, de couleur olive.

Chaque mL de **SOLIQUA** contient :

- 100 unités d'insuline glargine
- 33 mcg de lixisénatide

Chaque unité de SOLIQUA mesurée à l'aide du stylo contient :

- 1 unité d'insuline glargine
- 0,33 mcg de lixisénatide

Ne prenez pas SOLIQUA si :

- vous êtes allergique à tout ingrédient de SOLIQUA (voir la section « Quels sont les ingrédients de SOLIQUA? » ci-dessus);
- vous ou un membre de votre famille êtes ou avez été atteint :
 - d'un type de cancer de la thyroïde appelé *carcinome médullaire de la thyroïde*;
 - d'un trouble héréditaire appelé *syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2*;
- vous êtes enceinte ou allaitez;
- vous êtes atteint de diabète de type 1;
- vous souffrez d'acidocétose diabétique (une complication grave du diabète);
- vous avez un épisode d'hypoglycémie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SOLIQUA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

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

- vous ou un membre de votre famille êtes ou avez été atteint d'un type de cancer de la thyroïde appelé *carcinome médullaire de la thyroïde*;
- vous ou un membre de votre famille souffrez ou avez souffert d'un trouble héréditaire appelé *syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2*;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, par exemple une insuffisance cardiaque ou un trouble du rythme cardiaque (p. ex. battements trop rapides ou irréguliers);
- vous souffrez d'un trouble gastrique grave comme :
 - la gastroparésie (ralentissement de la vidange de l'estomac);
 - des antécédents de chirurgie gastrique;
 - une affection entraînant une inflammation de l'intestin (p. ex. colite ulcéreuse ou maladie de Crohn);
- vous prenez une insuline à action rapide ou de courte durée; l'emploi de SOLIQUA avec ce type d'insuline n'a pas été étudié;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de pancréatite (gonflement du pancréas);
- vous faites des calculs biliaires (pierres à la vésicule biliaire), de l'hypertriglycémie (taux élevé de gras dans le sang) ou êtes alcoolique;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale grave ou êtes traité par dialyse;

- vous êtes atteint de rétinopathie diabétique (une complication du diabète qui touche l'œil);
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus;
- vous êtes allergique à d'autres médicaments antidiabétiques de la classe des AR du GLP-1;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous avez moins de 18 ans; l'emploi de SOLIQUA est déconseillé chez le patient âgé de moins de 18 ans.

Autres mises en garde à connaître :

Voici ce que vous devez savoir lorsque vous utilisez SOLIQUA :

- SOLIQUA peut affecter vos reins. Votre médecin ordonnera la réalisation d'analyses sanguines afin d'évaluer le fonctionnement de vos reins avant et pendant le traitement par SOLIQUA.
- SOLIQUA peut causer l'obtention de résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera quand réaliser les analyses sanguines et discutera avec vous des résultats.
- **Consultez immédiatement un médecin et cessez de prendre SOLIQUA si** vous ressentez une douleur abdominale intense et persistante, accompagnée ou non de vomissements. Il pourrait s'agir d'un signe de pancréatite aiguë (inflammation du pancréas).
- Les vomissements et la diarrhée associés à SOLIQUA peuvent entraîner de la déshydratation (manque de liquide dans l'organisme); il est conseillé de boire beaucoup pour prévenir la déshydratation.
- **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :** L'hypoglycémie et l'hyperglycémie (voir ci-dessous) peuvent affecter votre capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des outils ou des machines. Demandez à votre professionnel de la santé si vous pouvez conduire si :
 - votre glycémie est souvent trop faible;
 - vous avez du mal à reconnaître les signes associées à un faible taux de sucre dans le sang

Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets secondaires les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Une hypoglycémie grave peut mettre la vie en danger (voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » ci-dessus). Apprenez à reconnaître les signes d'hypoglycémie pour être en mesure d'agir avant que la situation ne s'aggrave.

Causes de l'hypoglycémie

Votre glycémie peut notamment descendre trop si :

- vous vous injectez trop de SOLIQUA;
- vous ne mangez pas à l'heure prévue ou vous ne mangez pas assez;
- vous vous remettez d'une maladie, d'une fièvre, d'une blessure, d'une intervention chirurgicale ou d'un autre stress;

- vous faites plus d'activité physique que d'habitude, ou un type d'activité physique différent;
- vous prenez ou avez pris certains autres médicaments (voir la section « Autres médicaments pouvant interagir avec SOLIQUA » ci-dessous);
- vous vous injectez SOLIQUA dans une nouvelle région (par exemple, dans le bras plutôt que dans la cuisse);
- vous perdez des glucides à cause de vomissements ou de diarrhée;
- vous prenez de l'alcool – particulièrement lorsque vous n'avez pas beaucoup mangé;
- vous avez de graves problèmes de rein ou de foie, ou encore une autre maladie comme l'hypothyroïdie.

Signes avant-coureurs d'hypoglycémie

Si votre glycémie descend trop bas, vous pourriez éprouver les signes suivants :

- transpiration, peau moite
- anxiété
- battements de cœur rapides ou irréguliers
- hypertension (haute pression)
- maux de tête
- sensation intense de faim
- nausées ou vomissements
- fatigue, somnolence ou faiblesse
- difficulté à se concentrer ou à parler
- tremblements
- fourmillement dans les mains ou les bras, sensation d'engourdissement et de picotement, souvent autour de la bouche

Ces signes ne sont pas toujours tous présents, et certaines personnes peuvent présenter d'autres signes ou encore n'en présenter aucun.

Les symptômes d'hypoglycémie profonde (très faible taux de sucre dans le sang) incluent les suivants :

- confusion et désorientation;
- convulsions;
- perte de la maîtrise de soi ou perte de conscience.

Assurez-vous de toujours porter un bracelet d'identification médicale indiquant que vous êtes diabétique.

Cas dans lesquels les signes d'hypoglycémie peuvent être moins clairs

Les signes avant-coureurs d'hypoglycémie peuvent changer, diminuer ou même être complètement absents si :

- vous êtes une personne âgée;
- vous êtes atteint de diabète depuis longtemps;
- vous souffrez d'un certain type d'atteinte nerveuse qu'on appelle « neuropathie diabétique »;
- vous êtes atteint d'un trouble psychiatrique;
- l'hypoglycémie s'installe lentement;
- l'hypoglycémie est toujours proche d'une glycémie normale, ou si votre équilibre glycémique s'est beaucoup amélioré récemment;

- vous prenez ou avez pris certains autres médicaments (voir la section « Autres médicaments pouvant interagir avec SOLIQUA » ci-dessous);
- l'hypoglycémie survient pendant la nuit (ce qu'on appelle l'hypoglycémie nocturne). Cette situation est assez fréquente et dure plus de 4 heures. Comme vous êtes habituellement endormi quand votre glycémie baisse, l'hypoglycémie nocturne peut passer inaperçue; le risque d'hypoglycémie grave est donc plus grand la nuit que le jour. Pour réduire le risque que les signes d'hypoglycémie nocturne passent inaperçus, votre médecin peut vous conseiller de mesurer régulièrement votre glycémie au cours de la nuit.

Il peut arriver que vous ne reconnaissiez pas les signes d'une trop forte baisse de glycémie. Souvent, les premiers signes sont de la confusion ou la perte de conscience. Lorsque cela se produit, vous pourriez atteindre un état d'hypoglycémie profonde (et même perdre conscience) avant de vous rendre compte de ce qui se passe. L'hypoglycémie peut aussi provoquer des chutes, des blessures et des accidents de la route. Si vous avez du mal à reconnaître les signes avant-coureurs d'hypoglycémie, il vaut donc mieux éviter de vous trouver dans des situations (p. ex. au volant d'un véhicule) où une chute de glycémie pourrait présenter un risque pour vous ou pour d'autres personnes.

Que faire en cas d'hypoglycémie?

- Apprenez à reconnaître les signes d'hypoglycémie.
- Si vous constatez des signes que votre taux de sucre sanguin devient trop bas, mesurez votre glycémie sans délai.
- Prenez immédiatement environ 15 grammes de sucre (glucides). Vous pouvez par exemple prendre un comprimé de glucose, du sucre (3 sachets ou 1 cuillerée à table [15 mL]) dissous dans l'eau, du miel (1 cuillerée à table), ou encore une boisson gazeuse sucrée ou du jus (environ 2/3 de tasse). Ayez toujours avec vous une source de glucides à action rapide (comme des comprimés de glucose).
- Si votre glycémie descend très bas, vous pourriez avoir besoin de l'aide d'une autre personne. Dites à vos proches, à vos amis et à vos collègues d'obtenir immédiatement de l'aide médicale si vous êtes incapable d'avaler ou si vous perdez conscience. Vous pourriez avoir besoin d'une injection de glucagon ou de recevoir du glucose administré par voie intraveineuse par du personnel médical. Sans une intervention médicale immédiate, vous pourriez avoir une réaction grave qui pourrait être mortelle.
- Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie, que vous avez du mal à en reconnaître les symptômes ou que votre diabète s'aggrave, vous devriez consulter votre professionnel de la santé pour :
 - o ajuster votre traitement (insuline avec ou sans autres médicaments);
 - o ajuster votre plan de repas;
 - o ajuster votre programme d'activité physique.
- Demandez à votre professionnel de la santé de vous faire part de tous les renseignements que vous devez connaître pour prévenir l'hypoglycémie et de vous expliquer que faire si votre taux de sucre sanguin est trop faible.

Hyperglycémie (taux de sucre sanguin élevé)

L'hyperglycémie (quantité excessive de glucose dans le sang) peut se produire si votre corps ne fabrique ou ne reçoit pas assez d'insuline.

Causes de l'hyperglycémie

Votre glycémie peut notamment augmenter si :

- vous ne vous êtes pas injecté votre dose de SOLIQUA ou vous en avez injecté une quantité insuffisante;
- le médicament est devenu moins efficace, par exemple parce qu'il n'a pas été conservé correctement;
- le stylo ne fonctionne pas correctement;
- vous avez mangé beaucoup plus que ce qui est prévu dans votre plan de repas;
- vous subissez un stress, par exemple une détresse émotionnelle ou de l'excitation;
- vous avez une blessure, une infection ou de la fièvre, ou vous venez de subir une intervention chirurgicale;
- vous prenez ou avez pris certains autres médicaments (voir la section « Autres médicaments pouvant interagir avec SOLIQUA » ci-dessous).

Signes avant-coureurs d'hyperglycémie

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Si le taux de sucre continue d'augmenter, elle peut dégénérer en acidocétose diabétique et causer une perte de conscience et la mort.

Les symptômes d'hyperglycémie incluent les suivants :

- confusion ou somnolence;
- soif intense;
- baisse de l'appétit, nausées ou vomissements;
- accélération du rythme cardiaque;
- envie fréquente d'uriner ou déshydratation (manque de liquide dans l'organisme);
- vision trouble;
- peau sèche et rouge;
- odeur d'acétone (dissolvant) de l'haleine;
- respiration bruyante;
- douleurs abdominales (région de l'estomac).

Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est une affection rare mais grave, qui peut même être mortelle; il s'agit d'une hausse des « corps cétoniques » dans l'urine ou dans le sang, qu'on peut déceler à l'aide de tests. Les premiers symptômes de l'acidocétose diabétique se manifestent habituellement en quelques heures ou quelques jours. En cas d'acidocétose, l'urine contient beaucoup de glucose et d'acétone.

Les symptômes d'acidocétose diabétique ressemblent à ceux qui sont énumérés à la section « Signes avant-coureurs d'hyperglycémie » ci-dessus.

Que faire en cas d'hyperglycémie ou d'acidocétose diabétique?

- Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez une hyperglycémie grave ou une acidocétose diabétique. Ces affections doivent être traitées par un médecin, généralement à l'hôpital.
- L'hyperglycémie grave ou persistante ou l'acidocétose diabétique exigent une évaluation médicale et un traitement rapides. SOLIQUA ne doit pas servir à traiter l'acidocétose diabétique. Il faut informer les personnes qui vous soignent que vous prenez une

insuline à longue durée d'action et d'autres médicaments antidiabétiques (si tel est le cas).

Autres médicaments pouvant interagir avec SOLIQUA

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SOLIQUA :

- a. Médicaments augmentant le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) :
 - l'insuline et tout autre médicament à prise orale pour traiter le diabète, comme les médicaments de la classe des sulfonurées (glyburide, gliclazide et glimépiride, par exemple);
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), utilisés pour traiter des problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle;
 - les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique), utilisés pour soulager la douleur et réduire la fièvre;
 - le disopyramide, utilisé pour traiter des problèmes cardiaques;
 - les fibrates, utilisés pour abaisser un taux élevé de lipides sanguins;
 - la fluoxétine, utilisée pour traiter la dépression;
 - les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), utilisés pour traiter la maladie de Parkinson;
 - la pentoxifylline, utilisée pour améliorer la circulation sanguine;
 - le propoxyphène, un antidouleur;
 - l'octréotide, utilisé entre autres pour traiter la diarrhée sévère et les bouffées de chaleur;
 - les sulfamides, des antibiotiques utilisés pour traiter les infections.
- b. Médicaments augmentant le risque d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) :
 - les corticostéroïdes, par exemple la cortisone et la prednisolone, utilisées pour réduire l'inflammation;
 - le danazol, utilisé pour traiter l'endométriose;
 - le diazoxide, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle;
 - les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), utilisés pour traiter l'hypertension artérielle;
 - les agents sympathomimétiques comme l'épinéphrine, utilisée pour traiter les allergies graves, ainsi que le salbutamol et la terbutaline, utilisés pour traiter l'asthme;
 - le glucagon, utilisé pour corriger l'hypoglycémie profonde;
 - l'isoniazide, utilisé pour traiter la tuberculose;
 - la somatropine, une hormone de croissance;
 - les hormones thyroïdiennes;
 - les estrogènes et progestatifs, utilisés dans les contraceptifs oraux;
 - les inhibiteurs de protéase, utilisés pour traiter l'infection au VIH;
 - les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux comme la clozapine, l'olanzapine et les dérivés de la phénothiazine (chlorpromazine et fluphénazine, par exemple).

- c. Médicaments et substances augmentant le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie :
 - les bêta-bloquants, comme le propranolol et l'aténolol, utilisés pour traiter des problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle;
 - la clonidine, utilisée pour traiter l'hypertension artérielle;
 - le lithium, utilisé pour traiter des problèmes de santé mentale;
 - la pentamidine, utilisée pour traiter des infections;
 - l'alcool.
- d. Médicaments qui peuvent nuire à la reconnaissance des signes avant-coureurs d'hypoglycémie : bêta-bloquants et certains autres médicaments (comme la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, utilisées pour traiter l'hypertension artérielle).
- e. Médicaments qui peuvent provoquer ou aggraver une insuffisance cardiaque, comme la pioglitazone ou la rosiglitazone utilisées pour traiter le diabète. SOLIQUA ne doit pas être pris avec ces médicaments.
- f. Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque ou modifient le rythme cardiaque.
- g. La warfarine, un anticoagulant; des analyses sanguines plus fréquentes pourraient être nécessaires afin de vérifier la coagulation du sang.
- h. Autres médicaments pris par voie orale. SOLIQUA ralentit la vidange de l'estomac. Il peut donc atténuer l'effet de certains médicaments à prise orale qui doivent passer rapidement dans l'estomac, comme les suivants :
 - pilules contraceptives : prenez ces produits au moins 1 heure avant ou au moins 11 heures après l'injection de SOLIQUA;
 - antibiotiques : prenez ces médicaments au moins 1 heure avant l'injection de SOLIQUA;
 - acétaminophène (utilisé pour atténuer la douleur et la fièvre) : prenez ce médicament au moins 1 heure avant l'injection de SOLIQUA;
 - atorvastatine (utilisé pour abaisser le taux de cholestérol) : prenez ce médicament au moins 1 heure avant l'injection de SOLIQUA.
 Demandez à votre professionnel de la santé à quel moment vous devriez prendre tout autre médicament par voie orale.
- i. Alcool : votre glycémie pourrait grimper ou chuter si vous prenez de l'alcool en même temps que SOLIQUA. Vérifiez votre glycémie plus souvent lorsque vous prenez de l'alcool.

Comment prendre SOLIQUA?

Avant d'utiliser SOLIQUA

- Lisez le mode d'emploi pour obtenir des instructions complètes sur la façon d'utiliser le stylo SOLIQUA SoloSTAR et de vous injecter SOLIQUA.
- Avant d'utiliser SOLIQUA pour la première fois, demandez à votre professionnel de la santé de vous montrer comment utiliser ce produit.
- Utilisez SOLIQUA 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.
- Ne partagez **jamais** SOLIQUA avec une autre personne, même si l'aiguille a été changée. Vous pourriez transmettre une infection à cette personne ou être infecté par elle.
- Examinez toujours le liquide par la fenêtre du stylo avant chaque injection; il doit être transparent et incolore comme de l'eau, et être exempt de particules. N'utilisez **pas** SOLIQUA si la solution qui se trouve dans le stylo est colorée ou trouble, ou si vous voyez des particules ou des signes de fuite.

- Pour éviter les erreurs d'administration et un éventuel surdosage, n'utilisez pas une seringue pour retirer SOLIQUA du stylo prérempli.

Comment vous injecter SOLIQUA?

- SOLIQUA s'injecte sous la peau (administration sous-cutanée) dans le haut de la jambe (cuisse), dans le ventre (abdomen) ou dans le haut du bras.
 - o Vous devez changer de point d'injection chaque jour.
 - o Si vous faites l'injection dans la même région (cuisse, abdomen ou haut du bras), vous devez déplacer le point d'injection dans cette région.
 - o Cette mesure sert à prévenir les changements de la peau à l'endroit où vous vous injectez SOLIQUA (voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre »).
- Ne vous injectez **jamais** SOLIQUA dans une veine ou un muscle.

Dose habituelle

- Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de SOLIQUA vous devez vous injecter chaque jour, en fonction de votre utilisation antérieure d'insuline.
- La dose de SOLIQUA est exprimée en unités. Le nombre d'unités est indiqué dans la fenêtre du stylo.
- Le stylo SoloSTAR de couleur olive permet d'administrer entre 15 et 60 unités de SOLIQUA. N'utilisez **pas** ce stylo pour vous injecter des doses inférieures à 15 unités ou supérieures à 60 unités.
- Injectez-vous SOLIQUA une fois par jour, dans l'heure qui précède le premier repas de la journée. Il est recommandé de prendre SOLIQUA à peu près au même moment chaque jour.
- Bien des facteurs peuvent influencer sur votre dose habituelle de SOLIQUA, notamment la modification de votre alimentation, de vos activités physiques ou de votre horaire de travail. Suivez bien les instructions de votre professionnel de la santé. N'hésitez pas à le consulter si vous remarquez que vos besoins en insuline changent sensiblement.

Surdose

Si vous vous injectez trop de SOLIQUA, votre glycémie peut descendre trop (hypoglycémie). Mesurez votre glycémie souvent. Pour prévenir l'hypoglycémie, vous devez généralement consommer davantage d'aliments et vérifier votre taux de sucre dans le sang (voir la section « Hypoglycémie » ci-dessus).

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

Dose oubliée

- Si vous oubliez de vous injecter une dose de SOLIQUA, administrez-vous la dose oubliée dans l'heure qui précède le repas suivant.
- Ne vous injectez jamais deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée.
- Ne cessez pas d'utiliser SOLIQUA sans en parler à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser SOLIQUA, votre glycémie pourrait augmenter.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SOLIQUA?

En prenant SOLIQUA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui sont énumérés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- nausées, vomissements;
- diarrhée;
- toux;
- congestion ou écoulement nasal, éternuements;
- grippe (fièvre, fatigue, courbatures);
- infection des voies urinaires;
- mal de dos;
- maux de tête, étourdissements;
- douleurs musculaires;
- ecchymoses (bleus), démangeaisons, rougeur ou douleur au point d'injection;
- mal de gorge;
- urétrite (douleur en urinant);
- nervosité;
- mal de dents;
- chutes;
- gain de poids.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT Hypoglycémie (taux de sucre sanguin trop bas) • modification de l'humeur • modification de la vision • maux de tête, étourdissements • battements cardiaques rapides • sensation d'évanouissement, faiblesse, tremblements • maux de tête • faim • transpiration Voir aussi la section « Hypoglycémie » ci-dessus.	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le
Bronchite ou pneumonie : toux avec sécrétions, fatigue, gêne et/ou douleur à la poitrine, fièvre et frissons, transpiration, essoufflement	✓		
RARE			
Changements de la peau à l'endroit où vous vous injectez SOLIQUA • perte de tissu adipeux sous-cutané entraînant l'apparition de petites dépressions de la peau (lipodystrophie) • accumulation de tissu adipeux sous-cutané entraînant l'apparition de bosses sous la peau (lipohypertrophie). Changez de point d'injection à chaque fois pour prévenir de tels changements.		✓	
Réactions allergiques graves • démangeaisons, éruption cutanée sur tout le corps • essoufflement • difficulté à respirer ou à avaler • évanouissement • gonflement soudain du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, éruption cutanée, rythme cardiaque très rapide			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada : • en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour vous informer sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou • en téléphonant sans frais au : 1-866-234-2345. <i>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.</i>

Entreposage

Avant la première utilisation (stylo intact) :

- Conserver le stylo au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Conserver le stylo dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.
- **Ne pas** congeler.
- **Jeter le stylo s'il a été chauffé ou congelé.**

Après la première utilisation (stylo en cours d'utilisation) :

- Conserver le stylo à la température ambiante (maximum de 25 °C).
- **Ne pas** remettre le stylo au réfrigérateur.
- **Ne pas** ranger le stylo avec l'aiguille en place.
- Remettre le capuchon sur le stylo après l'utilisation pour le protéger de la lumière.
- **Jeter le stylo utilisé 28 jours après la première utilisation ou s'il a été chauffé ou congelé.**
- Ne pas utiliser SOLIQUA après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

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

Pour en savoir davantage au sujet de SOLIQUA :

- 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. On peut se procurer ce document sur le [site Web de Santé Canada](http://www.canada.ca/santé), le site Web du fabricant (www.sanofi.ca) ou en téléphonant au numéro sans frais 1-888-852-6887.

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

Dernière révision : 16 septembre 2020

MODE D'EMPLOI

SOLQUA® SoloSTAR® (insuline glargine et lixisénaide pour injection), solution pour injection sous-cutanée

Lisez attentivement les instructions ci-dessous avant d'utiliser votre stylo SOLQUA SoloSTAR.

Ne partagez pas votre stylo SOLQUA SoloSTAR avec une autre personne, même si l'aiguille est changée. Vous pourriez transmettre une infection grave à cette personne ou être gravement infecté par elle.

SOLQUA est un médicament pour injection délivré sur ordonnance et présenté sous forme de stylo injecteur SoloSTAR® contenant 2 agents antidiabétiques, l'insuline glargine et le lixisénaide. L'association de médicaments contenue dans le stylo est destinée uniquement à l'injection quotidienne de 15 à 60 unités de SOLQUA. Chaque unité de SOLQUA mesurée à l'aide du stylo contient 1 unité d'insuline glargine et 0,33 mcg de lixisénaide.

Renseignements importants

- Vérifiez l'étiquette du stylo SOLQUA SoloSTAR chaque fois que vous vous administrez votre injection, afin de vous assurer que vous utilisez le bon médicament.
- N'utilisez **pas** votre stylo injecteur s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas certain(e) qu'il fonctionne correctement.
- Faites un test de sécurité avant chaque injection (voir l'étape 3, **Réalisez un test de sécurité**).
- Ayez toujours un stylo injecteur et des aiguilles de rechange pour une utilisation en cas de perte ou de bris.
- **Ne réutilisez pas les aiguilles.** Utilisez toujours une aiguille neuve et stérile pour chaque injection, afin de réduire les risques de blocage des aiguilles, de contamination et d'infection. Si vous réutilisez les aiguilles, vous risquez de ne pas prendre la dose nécessaire ou d'en prendre trop (surdosage).
- N'utilisez **pas** SOLQUA dans une pompe à insuline et n'injectez **pas** SOLQUA dans une veine (par voie intraveineuse) ou dans un muscle (par voie intramusculaire).
- Ne mélangez **pas** SOLQUA avec un autre type d'insuline ou de médicament liquide avant l'injection.
- Changez de site d'injection (faites une rotation) à chaque dose au sein de la région que vous avez choisie. N'utilisez pas toujours le même point d'injection, afin d'éviter que la peau épaisse ou qu'il se forme de petites dépressions (lipodystrophie) à cet endroit.

Apprenez à faire une injection

- Avant d'utiliser votre stylo SOLQUA SoloSTAR, discutez de la manière de faire correctement l'injection avec votre professionnel de la santé.
- Demandez de l'aide si vous avez des problèmes de manipulation du stylo, par exemple des problèmes de vue.
- Lisez toutes les instructions avant d'utiliser votre stylo. Si vous ne suivez pas correctement les instructions, vous pourriez vous administrer trop ou trop peu d'insuline.

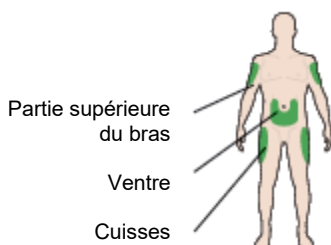
Besoin d'aide?

Si vous avez des questions sur l'utilisation de votre stylo injecteur ou sur le diabète, adressez-vous à votre professionnel de la santé, visitez le site **www.sanofi.ca** ou appelez sanofi-aventis au **1-888-852-6887**.

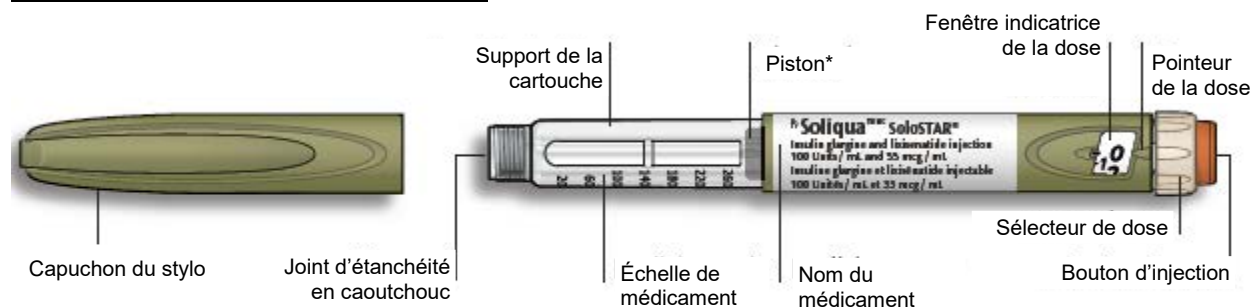
Matériel dont vous aurez besoin :

- 1 stylo SOLIQUA SoloSTAR
- 1 aiguille neuve et stérile (voir l'étape 2, **Fixez une aiguille neuve**)
- 1 tampon imbibé d'alcool
- un contenant imperforable pour les aiguilles et les stylos utilisés (voir **Comment jeter votre stylo** à la fin du mode d'emploi)

Sites d'injection



Familiarisez-vous avec votre stylo



*Vous ne verrez pas le piston avant de vous être administré quelques doses.

ÉTAPE 1 : Vérifiez votre stylo

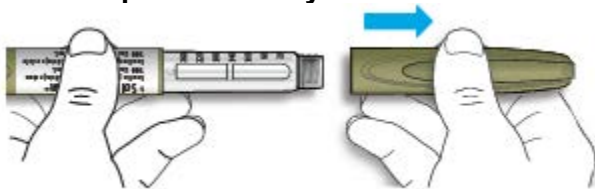
Sortez un nouveau stylo du réfrigérateur, au moins une heure avant d'effectuer votre injection. Un médicament froid est plus douloureux à injecter.

1A. Vérifiez le nom et la date de péremption sur l'étiquette du stylo.

- Assurez-vous que vous avez le bon médicament. Le stylo SOLIQUA SoloSTAR est de couleur olive et est doté d'un bouton d'injection brun (voir le diagramme **Familiarisez-vous avec votre stylo**).
- N'utilisez **pas** votre stylo après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

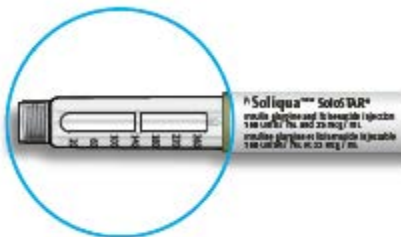


1B. Retirez le capuchon du stylo.



1C. Assurez-vous que le liquide est limpide et pratiquement incolore.

- N'utilisez pas le stylo si la solution contient de petites particules. Communiquez avec votre professionnel de la santé.



1D. Passez un tampon imbibé d'alcool sur le joint d'étanchéité en caoutchouc.



Si vous avez d'autres stylos injecteurs

- Il est particulièrement important de vérifier que vous avez le bon médicament lorsque vous avez plusieurs stylos injecteurs.

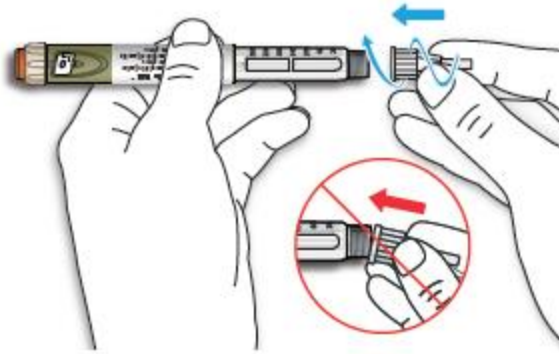
ÉTAPE 2 : Fixez une aiguille neuve

- Ne réutilisez **pas** les aiguilles. Utilisez toujours une aiguille neuve et stérile pour chaque injection. Cela diminue les risques de blocage des aiguilles, de contamination et d'infection.
- Servez-vous toujours d'aiguilles conçues pour être utilisées avec un stylo SOLIQUA SoloSTAR. Les aiguilles sont fournies séparément. Si vous ne savez pas quelles aiguilles utiliser, informez-vous auprès de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien.

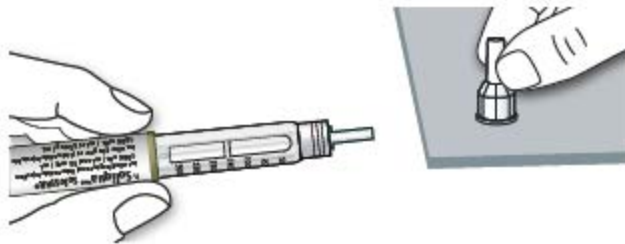
2A. Prenez une aiguille neuve et décollez le sceau protecteur.



2B. Maintenez l'aiguille droite et vissez-la bien sur le stylo. Ne serrez pas trop.



2C. Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille. Gardez-le pour plus tard.



2D. Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.



Manipulation des aiguilles

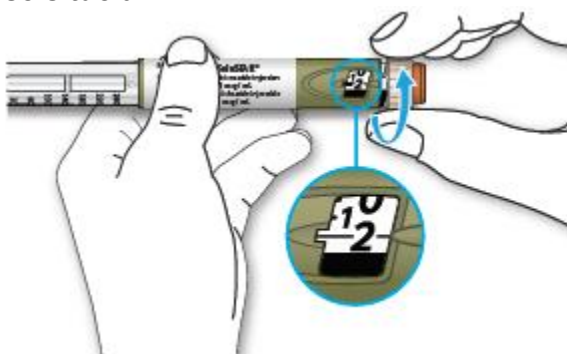
- Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles, afin de prévenir toute blessure causée par une piqûre d'aiguille ou une infection croisée.

ÉTAPE 3 : Réalisez un test de sécurité

Faites un test de sécurité avant chaque injection, afin de :

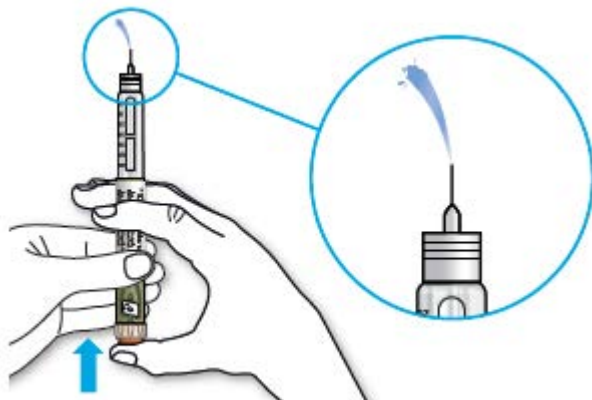
- vérifier que votre stylo et l'aiguille fonctionnent correctement;
- vous assurer que vous avez la bonne dose.

3A. Sélectionnez 2 unités en tournant le sélecteur de dose jusqu'à ce que le pointeur de la dose se situe à 2.



3B. Enfoncez complètement le bouton d'injection.

- Dès que des gouttes de médicament sortent à la pointe de l'aiguille, cela signifie que votre stylo fonctionne correctement.



S'il n'y a aucune trace de liquide :

- Vous pourriez devoir répéter cette étape jusqu'à 3 fois avant de voir du liquide.
- Si aucune goutte de médicament ne s'écoule après la troisième tentative, l'aiguille pourrait être bloquée. Dans ce cas :
 - changez d'aiguille (**étape 6** pour retirer l'aiguille et **étape 2** pour fixer une nouvelle aiguille);
 - refaites le test de sécurité (**étape 3A**).
- N'utilisez **pas** votre stylo s'il n'y a toujours pas de liquide qui s'écoule de la pointe de l'aiguille. Utilisez un nouveau stylo.
- N'aspirez **jamais** le contenu du stylo au moyen d'une seringue.

Si vous apercevez des bulles d'air

- Vous pourriez apercevoir des bulles d'air dans le liquide. C'est un phénomène normal qui ne vous causera aucun mal.

ÉTAPE 4 : Sélectionnez la dose

- Ne sélectionnez **pas** de dose et n'enfoncez pas le bouton d'injection si l'aiguille n'est pas fixée au stylo. Cela pourrait endommager votre stylo.
- **Utilisez ce stylo uniquement pour vous injecter une dose quotidienne de 15 à 60 unités. Ne modifiez pas votre dose, à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire.**
- N'utilisez **pas** ce stylo si vous avez besoin d'une dose quotidienne supérieure à 60 unités.
- N'utilisez **pas** ce stylo si vous avez besoin d'une dose quotidienne inférieure à 15 unités.

4A. Vérifiez que l'aiguille est fixée et que le sélecteur de dose est réglé sur « 0 ».



4B. Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le pointeur de la dose indique la dose voulue.

- Ne mesurez pas la dose en comptant les clics; vous pourriez mesurer la mauvaise dose. Vérifiez toujours le chiffre qui apparaît dans la fenêtre indicatrice pour vous assurer que vous avez mesuré la bonne dose.
- Si vous avez dépassé votre dose, vous pouvez revenir en arrière.
- S'il ne reste pas suffisamment d'unités dans le stylo pour votre dose, le sélecteur de dose s'arrêtera sur le chiffre correspondant au nombre d'unités restantes.
- Si vous ne pouvez pas sélectionner votre dose prescrite en entier, utilisez un nouveau stylo.

Comment lire la fenêtre indicatrice de la dose

- Chaque ligne de la fenêtre indicatrice de la dose correspond à 1 unité de SOLIQUA.
- Les nombres pairs sont présentés en ligne avec le pointeur de la dose, comme ci-dessous :



30 unités
sélectionnées

- Les nombres impairs sont indiqués par une ligne entre les nombres pairs, comme ci-dessous :



29 unités
sélectionnées

Unités de SOLIQUA dans votre stylo

- Le stylo contient 300 unités de SOLIQUA et il est conçu pour administrer plus d'une dose.

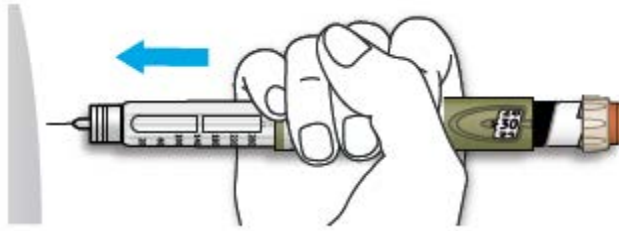
ÉTAPE 5 : Injectez la dose voulue

Si vous avez de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection, ne forcez pas, car cela risquerait d'endommager votre stylo. Consultez la section qui suit l'**étape 5E** ci-dessous pour obtenir de l'aide.

5A. Choisissez un site d'injection, comme indiqué dans l'image intitulée « Sites d'injection ».

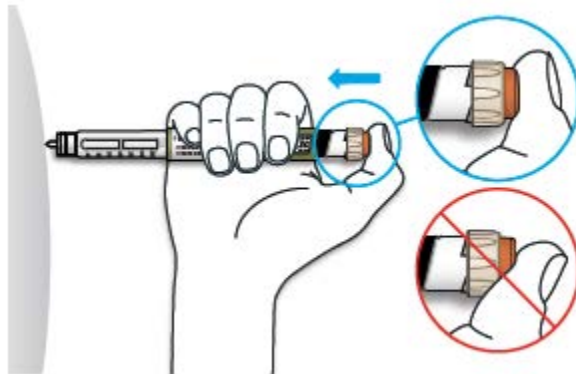
5B. Enfoncez l'aiguille dans votre peau comme votre professionnel de la santé vous l'a montré.

- Ne touchez pas encore le bouton d'injection.



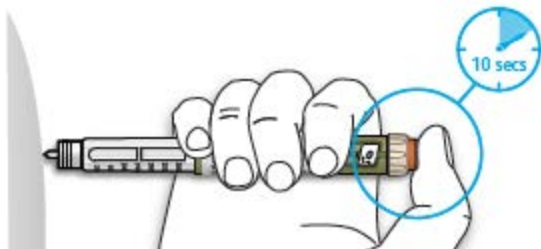
5C. Placez d'abord votre pouce sur le bouton d'injection. Ensuite, enfoncez-le complètement et maintenez en place.

- N'appuyez **pas** de biais sur le bouton d'injection. Votre pouce pourrait empêcher le sélecteur de dose de tourner.



5D. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et, lorsque vous voyez « 0 » dans la fenêtre indicatrice de la dose, comptez lentement jusqu'à 10.

- Cela vous garantira que vous avez pris la dose complète.



5E. Après avoir appuyé sur le bouton d'injection et compté lentement jusqu'à 10, relâchez le bouton. Retirez ensuite l'aiguille de votre peau.

Si vous avez de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection :

- Changez d'aiguille (**étape 6** pour retirer l'aiguille et **étape 2** pour fixer une nouvelle aiguille), puis refaites le test de sécurité (**étape 3**).
- Si vous avez encore de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection, prenez un nouveau stylo.
- N'aspirez **jamais** le contenu du stylo au moyen d'une seringue.

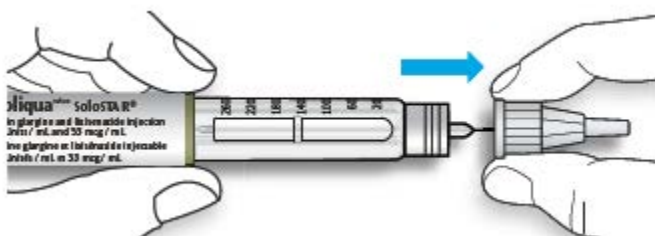
ÉTAPE 6 : Retirez l'aiguille

Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles, afin de prévenir toute blessure causée par une piqûre d'aiguille ou une infection croisée.

- Ne remettez pas le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

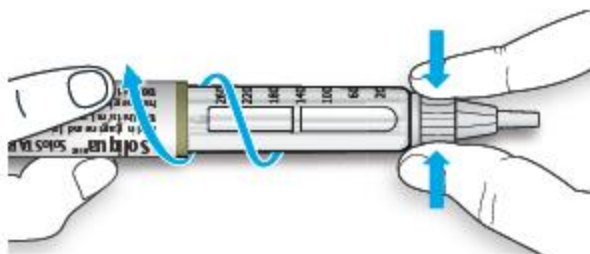
6A. Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large. Maintenez l'aiguille droite et insérez-la dans le capuchon extérieur, puis enfoncez-la bien.

- L'aiguille peut perforer le capuchon s'il a été mis de biais.



6B. Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large et tenez-le fermement. 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.



6C. Jetez l'aiguille utilisée dans un contenant imperforable (voir Comment jeter votre stylo à la fin du mode d'emploi).



6E. Remettez le capuchon en place.

- Ne remettez pas le stylo au réfrigérateur.



À utiliser avant le

- Utilisez votre stylo pendant **28 jours** au maximum après la première utilisation.

Comment entreposer votre stylo

Avant la première utilisation

- Gardez les nouveaux stylos au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.
- **Ne les congelez pas.** Si un stylo est congelé par accident, jetez-le.

Après la première utilisation

- Gardez votre stylo à la température ambiante (**maximum de 25 °C**).
- Ne remettez **pas** le stylo au réfrigérateur.
- **Retirez l'aiguille** du stylo avant de le ranger.
- Rangez votre stylo avec le capuchon dessus.

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

Comment prendre soin de votre stylo

Manipulez votre stylo soigneusement.

- Ne laissez pas tomber votre stylo et ne le cognez pas sur une surface dure.
- Si vous croyez que votre stylo est endommagé, n'essayez **pas** de le réparer. Utilisez un nouveau stylo.

Protégez votre stylo contre la poussière et la saleté.

Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo à l'aide d'un chiffon humide (eau seulement). Ne trempez pas votre stylo, ne le lavez pas et ne le lubrifiez pas. Cela pourrait l'endommager.

Comment jeter votre stylo

- Remettez le capuchon sur le stylo SOLIQUA SoloSTAR avant de le jeter.
- Placez les aiguilles du stylo SOLIQUA SoloSTAR utilisées dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après usage. Ne jetez pas le stylo SOLIQUA SoloSTAR dans vos ordures ménagères.
- Si vous ne disposez pas d'un contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :
 - est fait de plastique robuste;
 - est muni d'un couvercle étanche et résistant à la perforation qui empêche les objets pointus ou 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.

Ces contenants doivent être scellés et jetés de façon appropriée.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de votre stylo SOLIQUA SoloSTAR ou sur le diabète, adressez-vous à votre professionnel de la santé, visitez le site www.sanofi.ca ou appelez sanofi-aventis Canada au **1-888-852-6887**.

Fabriqué par sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) Canada H7V 0A3

Date de révision : 16 septembre 2020