MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

XULTOPHY®

insuline dégludec + liraglutide injection

100 unités/mL + 3,6 mg/mL

Solution injectable dans un stylo prérempli

Administration par voie sous-cutanée

Norme interne

Agent antidiabétique

Novo Nordisk Canada Inc.
101-2476 Argentia Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6M1 Canada

Date d'approbation :
21 août 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 296483

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Appareil digestif	2024-04
7 Mises en garde et précautions, Appareil digestif	2025-08
7 Mises en garde et précautions, Considérations périopératoires	2025-08

Table des matières

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2
Table des matières 2
1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4
2 Contre-indications 4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5
4 Posologie et administration 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6
4.4 Administration 8
4.5 Dose oubliée 9
5 Surdose 9
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 9
7 Mises en garde et précautions 10
7.1 Populations particulières 16
7.1.1 Femmes enceintes 16
7.1.2 Allaitement 17
7.1.3 Enfants et adolescents 17
7.1.4 Personnes âgées 17
8 Effets indésirables 17
8.1 Aperçu des effets indésirables 17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 20
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 20
9 Interactions médicamenteuses 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 21

9.3 Interactions médicament-comportement 21
9.4 Interactions médicament-médicament 21
9.5 Interactions médicament-aliment 25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 25
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 25
10 Pharmacologie clinique 25
10.1 Mode d'action 25
10.2 Pharmacodynamie 26
10.3 Pharmacocinétique 26
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 28
12 Particularités de manipulation du produit 29
PARTIE 2 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 30
13 Renseignements pharmaceutiques 30
14 Études cliniques 31
14.1 Études cliniques par indication 31
15 Microbiologie 48
16 Toxicologie non clinique 48
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 52

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

XULTOPHY® (insuline dégludec + liraglutide injection) est indiqué comme :

- traitement d'appoint en une prise uniquotidienne à un régime alimentaire et à un programme d'exercice et en association avec des produits médicinaux oraux pour le traitement du diabète (voir 14 Études cliniques pour connaître les populations de patients et les associations médicamenteuses testées), pour améliorer la maîtrise glycémique chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2.

XULTOPHY® ne doit pas être administré aux patients atteints de diabète sucré de type 1 ni être utilisé dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

Les patients prenant une insuline basale ou un agoniste du récepteur du GLP-1 ne doivent pas continuer à prendre ces médicaments lorsqu'ils commencent un traitement par XULTOPHY®, puisque XULTOPHY® contient à la fois une insuline basale et un agoniste du récepteur du GLP-1.

L'utilisation de XULTOPHY® en association avec une insuline prandiale (à courte durée d'action) n'a pas fait l'objet d'études.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : L'utilisation de XULTOPHY® n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Aucune étude sur XULTOPHY® n'a été menée chez des patients de moins de 18 ans.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : XULTOPHY® peut être utilisé chez les patients âgés. Aucune différence globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre les sujets âgés de 65 ans ou plus participant à des études cliniques et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez les personnes âgées ne peut être exclue. XULTOPHY® a fait l'objet d'études chez un nombre limité de patients âgés de 75 ans ou plus (voir 7.1 Populations particulières; 4 Posologie et administration; et 10 Pharmacologie clinique). La surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose doit être ajustée sur une base individuelle.

2 Contre-indications

L'injection de l'insuline dégludec et du liraglutide est contre-indiquée chez les patients qui sont hypersensibles à XULTOPHY®, à l'insuline dégludec, au liraglutide (les monocomposants de XULTOPHY®), ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

- Patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou patients atteints d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2.
- Femmes enceintes ou qui allaitent.
- Durant les épisodes d'hypoglycémie (voir 5 Surdose).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients atteints de diabète sucré traités par de l'insuline doivent donc surveiller leur glycémie (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie).

- Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner un évanouissement, un coma, voire la mort.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir 4 Posologie et administration).
- **XULTOPHY®** doit être inspecté visuellement avant l'administration et ne doit être utilisé que si la solution est limpide et incolore.
- **XULTOPHY®** ne doit pas être mélangé avec une autre insuline.
- **XULTOPHY®** est un produit contenant une insuline à action prolongée qui NE doit PAS être administré par voie intraveineuse (i.v.) ni être utilisé avec des pompes à perfusion d'insuline.

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

- Le liraglutide, l'un des composants de XULTOPHY®, provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde de façon proportionnelle à la dose et à la durée du traitement, à des expositions cliniquement pertinentes, chez des rats et des souris des deux sexes. On ignore si le liraglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, chez l'humain, car les études cliniques et non cliniques n'ont pas permis d'exclure la pertinence chez l'humain.
- Le liraglutide est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2. En raison des résultats observés chez les rongeurs, on a effectué une surveillance du taux sérique de calcitonine ou une échographie thyroïdienne dans le cadre d'études cliniques. Par contre, cette surveillance pourrait avoir augmenté le nombre d'interventions chirurgicales inutiles à la thyroïde. On ignore si la surveillance du taux sérique de calcitonine ou une échographie thyroïdienne réduira le risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain. On doit informer les patients du risque de tumeurs de la thyroïde et les renseigner sur leurs symptômes.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- XULTOPHY® est administré une fois par jour par voie sous-cutanée.
- XULTOPHY® peut être ajouté à un traitement d'association par la metformine et une sulfonylurée. La dose actuelle de la sulfonylurée peut être diminuée, à la discrétion du médecin, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie inacceptable.
- XULTOPHY® n'est pas recommandé comme traitement de première intention chez les patients dont la glycémie est mal maîtrisée par l'alimentation et l'exercice.
- XULTOPHY® peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas, de préférence à la même heure chaque jour.

- XULTOPHY® doit être dosé en fonction des besoins individuels des patients. Il est recommandé d'optimiser la maîtrise glycémique en procédant à un ajustement de la dose en fonction de la glycémie plasmatique à jeun.
- Comme pour tous les produits à base d'insuline, un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire si les patients augmentent leur niveau d'activité physique, modifient leur alimentation ou sont atteints d'une maladie concomitante.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Les points suivants sont des renseignements posologiques importants sur XULTOPHY®, une association d'insuline dégludec et de liraglutide :

- Arrêter le traitement par agoniste du récepteur du GLP-1 ou insuline basale avant d'instaurer XULTOPHY®.
- La dose initiale recommandée de XULTOPHY® chez les patients n'ayant jamais reçu d'insuline basale ou d'agoniste du récepteur du GLP-1 est de 10 unités (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide) administrée une fois par jour par voie sous-cutanée.
- La dose initiale recommandée de XULTOPHY® chez les patients actuellement sous insuline basale ou agoniste du récepteur du GLP-1 est de 16 unités (16 unités d'insuline dégludec et 0,58 mg de liraglutide) administrée une fois par jour par voie sous-cutanée.
- La dose maximale quotidienne de XULTOPHY® est de 50 unités (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide).
- Le stylo XULTOPHY® permet d'administrer des doses allant de 1 à 50 unités lors de chaque injection (voir le Tableau 1).

Le Tableau 1 présente les unités d'insuline dégludec et les milligrammes de liraglutide dans chaque dose de XULTOPHY®.

Tableau 1 : Unités d'insuline dégludec et milligrammes de liraglutide dans chaque dose de XULTOPHY®

XULTOPHY® (nombre indiqué sur l'afficheur de dose)[1]	Dose du composant d'insuline dégludec	Dose du composant de liraglutide	Commentaires
0	0	0	
1	1 unité	0,04 mg	
2	2 unités	0,07 mg	
3	3 unités	0,11 mg	
4	4 unités	0,14 mg	
5	5 unités	0,18 mg	
6	6 unités	0,22 mg	
7	7 unités	0,25 mg	
8	8 unités	0,29 mg	
9	9 unités	0,32 mg	
10	10 unités	0,36 mg	**Dose initiale recommandée pour les patients n'ayant jamais reçu d'insuline basale ou d'agoniste du récepteur du GLP-1**
11	11 unités	0,4 mg	
12	12 unités	0,43 mg	

XULTOPHY® (nombre indiqué sur l'afficheur de dose)[1]	Dose du composant d'insuline dégludec	Dose du composant de liraglutide	Commentaires
13	13 unités	0,47 mg	
14	14 unités	0,5 mg	
15	15 unités	0,54 mg	
16	**16 unités**	**0,58 mg**	**Dose initiale recommandée pour les patients actuellement sous insuline basale ou agoniste du récepteur du GLP-1**
17	17 unités	0,61 mg	
18	18 unités	0,65 mg	
19	19 unités	0,68 mg	
20	20 unités	0,72 mg	
21	21 unités	0,76 mg	
22	22 unités	0,79 mg	
23	23 unités	0,83 mg	
24	24 unités	0,86 mg	
25	25 unités	0,90 mg	
26	26 unités	0,94 mg	
27	27 unités	0,97 mg	
28	28 unités	1,01 mg	
29	29 unités	1,04 mg	
30	30 unités	1,08 mg	
31	31 unités	1,12 mg	
32	32 unités	1,15 mg	
33	33 unités	1,19 mg	
34	34 unités	1,22 mg	
35	35 unités	1,26 mg	
36	36 unités	1,30 mg	
37	37 unités	1,33 mg	
38	38 unités	1,37 mg	
39	39 unités	1,40 mg	
40	40 unités	1,44 mg	
41	41 unités	1,48 mg	
42	42 unités	1,51 mg	
43	43 unités	1,55 mg	
44	44 unités	1,58 mg	
45	45 unités	1,62 mg	
46	46 unités	1,66 mg	
47	47 unités	1,69 mg	
48	48 unités	1,73 mg	
49	49 unités	1,76 mg	
50	**50 unités**	**1,8 mg**	**Dose maximale quotidienne** (voir 7 Mises en garde et précautions)

1. Les unités paires sont présentées sous forme de nombres sur l'afficheur de dose du stylo XULTOPHY®, et les unités impaires sous forme de traits.

lAjustement de la dose de XULTOPHY®

- À partir de la dose initiale recommandée de XULTOPHY®, augmenter ou diminuer la dose de deux unités à la fois (voir le Tableau 2) une fois ou deux fois par semaine (tous les trois ou quatre jours) en fonction des besoins métaboliques, des résultats de la

surveillance de la glycémie et des objectifs en matière de maîtrise glycémique du patient, jusqu'à l'atteinte de la glycémie plasmatique à jeun désirée. La dose de XULTOPHY® est de 10 à 50 unités (voir le Tableau 1).

- Afin de minimiser le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, d'autres ajustements posologiques peuvent être requis en présence de certains changements liés à l'activité physique, aux habitudes alimentaires (c.-à-d. le contenu en macronutriments ou l'heure des repas), au fonctionnement rénal ou hépatique, ou en cas de maladie aiguë ou d'administration avec d'autres médicaments (voir 7 Mises en garde et précautions et 9 Interactions médicamenteuses).
- La posologie de XULTOPHY® doit être personnalisée et ajustée sous la supervision d'un professionnel de la santé (selon les besoins métaboliques du patient et la valeur cible pour la maîtrise glycémique) et sous une surveillance appropriée de la glycémie.

Tableau 2 : Ajustement recommandé de la dose de XULTOPHY® (une ou deux fois par semaine)[1]

Résultat de l'autosurveillance de la glycémie plasmatique à jeun	Ajustement de la dose de XULTOPHY®
Supérieur à l'intervalle cible	+2 unités
Dans l'intervalle cible	0 unité
Inférieur à l'intervalle cible	-2 unités

1. La dose recommandée de XULTOPHY® est de 10 à 50 unités (voir le Tableau 1).

Insuffisance rénale
Lorsque XULTOPHY® est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée sur une base individuelle. L'utilisation de XULTOPHY® ne peut pas être recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, notamment les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (voir 7 Mises en garde et précautions et 10 Pharmacologie clinique).

Insuffisance hépatique
Lorsque XULTOPHY® est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée sur une base individuelle.

L'utilisation de XULTOPHY® n'a pas été étudiée en association avec les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), les glinides ou l'insuline prandiale.

Enfants
Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

- Le stylo XULTOPHY® est destiné à un seul patient (voir 7 Mises en garde et précautions).
- Former les patients sur l'utilisation appropriée et la technique d'injection avant l'instauration du traitement par XULTOPHY®.
- Toujours vérifier l'étiquette du stylo XULTOPHY® avant l'administration (voir 7 Mises en garde et précautions).
- Inspecter visuellement la solution avant l'administration afin de déceler des particules et un changement de couleur. N'utiliser XULTOPHY® que si la solution a une apparence limpide et incolore.

- Injecter XULTOPHY® par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le haut des bras ou la cuisse.
- Alterner les points d'injection dans une même région pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée localisée (voir 7 Mises en garde et précautions et 8 Effets indésirables).
- Faire preuve de prudence lors de l'utilisation de XULTOPHY® chez des patients qui présentent une déficience visuelle et qui peuvent se fier aux « clics » qu'ils entendent pour sélectionner leur dose.
- Le stylo XULTOPHY® permet de sélectionner des doses par incréments de 1 unité.
- Ne pas administrer XULTOPHY® par voie intraveineuse, par voie intramusculaire ou dans une pompe à perfusion d'insuline.
- Ne pas diluer ou mélanger XULTOPHY® avec tout autre produit ou solution à base d'insuline.
- Ne pas diviser la dose de XULTOPHY®.

4.5 Dose oubliée

- Aviser les patients qui oublient une dose de XULTOPHY® de poursuivre le schéma uniquotidien comme prescrit lors de la prochaine dose prévue. Ne pas administrer une dose supplémentaire ni augmenter la dose pour compenser la dose oubliée.
- Si plus de trois jours se sont écoulés depuis la dernière dose de XULTOPHY®, réinstaurer le traitement par XULTOPHY® à la dose initiale recommandée pour atténuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la reprise du traitement (voir 4 Posologie et administration).

5 Surdose

On dispose de données limitées concernant une surdose de XULTOPHY®.

Une hypoglycémie pourrait se produire si un patient reçoit une dose de XULTOPHY® plus élevée que celle requise :

- Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par l'administration orale de glucose ou d'autres produits contenant du sucre. Il est par conséquent recommandé que les patients transportent toujours des produits contenant du sucre avec eux.
- Les épisodes d'hypoglycémie grave, où les patients sont incapables de se traiter eux-mêmes, peuvent être traités par l'administration intramusculaire, sous-cutanée ou intranasale de glucagon effectuée par une personne formée, ou par l'administration intraveineuse de glucose effectuée par un professionnel de la santé. Du glucose doit être administré par voie intraveineuse si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes. Il est recommandé d'administrer des glucides par voie orale dès que le patient a repris connaissance en vue d'éviter une rechute.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif)

ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Administration par voie sous-cutanée	Injectable, 100 unités/mL (insuline dégludec) + 3,6 mg/mL (liraglutide)	Acétate de zinc; acide chlorhydrique; eau pour injection; glycérol; hydroxyde de sodium et phénol.

XULTOPHY® se présente sous la forme d'une solution injectable stérile, limpide et incolore dans un stylo injecteur prérempli de 3 mL, jetable et destiné à un seul patient.

Il est fourni dans des formats d'emballage de 3 et 5 stylos préremplis.

Tous les formats peuvent ne pas être commercialisés.

On recommande d'utiliser le stylo prérempli XULTOPHY® avec les aiguilles NovoFine®.

XULTOPHY® est une solution aqueuse, stérile, limpide et incolore. Chaque stylo prérempli contient 3 mL de produit, soit 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Chaque mL contient 100 unités d'insuline dégludec et 3,6 mg de liraglutide. Une unité contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section « Encadré sur les mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Généralités
XULTOPHY® ne doit pas être administré aux patients atteints de diabète sucré de type 1 ni être utilisé dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques potentiels associés à l'utilisation de tout traitement par une insuline. Cet effet indésirable clinique potentiel peut être pertinent chez les patients qui prennent des médicaments pour abaisser le taux de potassium ou qui perdent du potassium d'une autre façon (p. ex. diarrhée) (voir 8 Effets indésirables). Si l'hypokaliémie n'est pas traitée, elle peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et la mort. Une surveillance des taux de potassium s'impose chez les patients susceptibles de présenter une hypokaliémie, si indiqué (p. ex. les patients qui prennent des médicaments hypokaliémiants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques).

Les thiazolidinédiones (TZD), prises seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (notamment l'insuline), peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème. La prise d'insuline en association avec une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète sucré de type 2. Si l'administration d'une TZD en association avec un produit contenant de l'insuline,

notamment XULTOPHY®, est envisagée, consulter la monographie de la TZD en question (voir 7 Mises en garde et précautions).

Le stylo XULTOPHY® ne doit jamais être partagé entre les patients, même si l'aiguille a été changée. Le partage présente un risque de transmission de pathogènes à diffusion hématogène.

Prévention des erreurs de médicament
On doit aviser les patients de toujours vérifier l'étiquette du stylo avant chaque injection afin d'éviter tout mélange accidentel entre XULTOPHY® et d'autres médicaments injectables pour le traitement du diabète.

Cancérogenèse et mutagenèse
Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde :
Le liraglutide, l'un des composants de XULTOPHY®, provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et/ou carcinomes) de façon proportionnelle à la dose et à la durée du traitement, à des expositions cliniquement pertinentes, chez des rats et des souris des deux sexes (voir 16 Toxicologie non clinique). Des carcinomes malins des cellules C de la thyroïde ont été détectés chez des rats et des souris. On ignore si le liraglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, chez l'humain, car les études cliniques et non cliniques n'ont pas permis de confirmer la pertinence pour l'humain de ces tumeurs induites par le liraglutide chez les rongeurs. Des cas d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde ont été signalés dans le cadre d'études cliniques sur le liraglutide. Les données sont insuffisantes pour permettre d'établir ou d'exclure un lien de causalité entre les tumeurs des cellules C de la thyroïde et l'utilisation du liraglutide chez l'humain.

On doit informer les patients du risque de carcinome médullaire de la thyroïde et des symptômes des tumeurs thyroïdiennes (p. ex. présence d'une masse dans le cou, dysphagie, dyspnée ou enrouement persistant).

Le liraglutide est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2. La valeur clinique de la surveillance régulière du taux sérique de calcitonine n'a pas été établie.

Appareil cardiovasculaire
On dispose d'une expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe I et II selon la New York Heart Association (NYHA). Par conséquent, XULTOPHY® doit être utilisé avec prudence chez ces patients. On ne dispose d'aucune expérience chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe III et IV selon la NYHA. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser XULTOPHY® chez ces patients.

Augmentation de la fréquence cardiaque :
Une augmentation de la fréquence cardiaque moyenne de 7 à 8 bpm par 24 heures a été signalée dans une étude clinique sur le liraglutide menée auprès de volontaires en bonne santé qui subissaient des ECG en série. Lors d'études cliniques à long terme sur le liraglutide, on a observé une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute par rapport au départ chez les patients atteints de diabète, y compris les patients présentant un risque élevé établi de maladie cardiovasculaire dans l'étude LEADER. La fréquence globale des

cas de tachyarythmie (critère d'évaluation combiné) observée avec le liraglutide était supérieure à celle observée avec le placebo dans l'ensemble des études cliniques de phase IIIa sur le liraglutide menées auprès de patients atteints de diabète.

Allongement de l'intervalle PR :
Un allongement de l'intervalle PR moyen allant jusqu'à 10 ms a été signalé chez des volontaires en bonne santé recevant du liraglutide dans le cadre d'une étude clinique. La fréquence des blocs auriculo-ventriculaires (AV) du premier degré était plus élevée chez les volontaires en bonne santé et les patients atteints de diabète recevant du liraglutide par rapport à ceux recevant un placebo. La signification clinique de ces variations n'est pas entièrement connue. Toutefois, en raison de l'expérience clinique limitée chez les patients présentant des anomalies préexistantes du système de conduction (p. ex. bloc AV du premier degré marqué ou bloc AV du deuxième ou troisième degré) et des troubles du rythme cardiaque (p. ex. tachyarythmie), on doit faire preuve de prudence chez ces patients.

Conduite et utilisation de machines
La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse. Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines si vous vous sentez étourdi.

Système endocrinien et métabolisme
Hypoglycémie
L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de toutes les préparations d'insuline. Une hypoglycémie grave peut entraîner des crises convulsives, mettre la vie en danger ou causer la mort. L'hypoglycémie peut entraver la capacité de concentration et le temps de réaction, ce qui constitue un risque pour le patient et les autres personnes dans les situations où ces capacités sont importantes (p. ex. au volant d'une voiture ou aux commandes d'une machine). Ni XULTOPHY®, ni aucune autre insuline, ne doit être utilisé durant des épisodes d'hypoglycémie (voir 2 Contre-indications).

L'hypoglycémie peut survenir de façon soudaine. Les symptômes peuvent varier d'une personne à l'autre et changer au fil du temps chez une même personne. Les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie peuvent être moins prononcés chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps, chez les patients qui présentent une neuropathie diabétique, chez les patients qui prennent des médicaments inhibant le système nerveux sympathique (p. ex. des bêta-bloquants) (voir 9 Interactions médicamenteuses) ou chez les patients qui ont des épisodes d'hypoglycémie fréquents.

Facteurs de risque d'hypoglycémie
Le moment auquel survient l'hypoglycémie concorde habituellement avec la durée d'action de la préparation d'insuline administrée; en général, le risque d'hypoglycémie est le plus élevé lorsque l'effet hypoglycémiant de l'insuline est à son maximum. Comme pour toutes les préparations d'insuline, le décours temporel de l'effet hypoglycémiant de XULTOPHY® peut varier d'une personne à l'autre ou au fil du temps chez une même personne. Ce décours temporel dépend de nombreux facteurs (p. ex. l'approvisionnement en sang et la température au point d'injection).

Parmi les autres facteurs qui peuvent accroître le risque d'hypoglycémie, notons des changements apportés aux habitudes alimentaires (p. ex. le contenu en macronutriments ou l'heure des repas), au niveau d'activité physique ou aux médicaments administrés en

association (voir 9 Interactions médicamenteuses). Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique peuvent être plus susceptibles de présenter une hypoglycémie.

Stratégies de réduction des risques d'hypoglycémie
Les patients et les aidants doivent être informés sur la reconnaissance et la prise en charge de l'hypoglycémie. L'autosurveillance de la glycémie joue un rôle essentiel dans la prévention et la prise en charge de l'hypoglycémie. Chez les patients exposés à un risque accru d'hypoglycémie et chez ceux qui présentent des symptômes précurseurs moins prononcés d'hypoglycémie, on recommande une surveillance plus fréquente de la glycémie.

Hypoglycémie causée par des erreurs de médication
On doit aviser les patients de toujours vérifier l'étiquette du stylo avant chaque injection afin d'éviter tout mélange accidentel entre XULTOPHY® et d'autres médicaments injectables pour le traitement du diabète.

Ne pas transférer la solution XULTOPHY® du stylo XULTOPHY® dans une seringue. Les graduations sur la seringue d'insuline ne permettent pas de mesurer la dose correctement; une dose inadéquate peut entraîner un surdosage et une hypoglycémie grave.

Hypoglycémie en raison de changements apportés au schéma d'insulinothérapie
Les changements d'insuline, de fabricant, de type ou de méthode d'administration peuvent influer sur la maîtrise de la glycémie et prédisposer à l'hypoglycémie. Ces changements doivent s'effectuer avec prudence et uniquement sous surveillance médicale, et la glycémie doit être surveillée plus fréquemment. Chez les patients atteints de diabète de type 2, on devra peut-être faire des ajustements au traitement antidiabétique oral administré en concomitance (voir 4 Posologie et administration).

Lorsque XULTOPHY® est utilisé en association avec une sulfonylurée, le risque d'hypoglycémie peut être diminué par une réduction de la dose de la sulfonylurée. Les maladies concomitantes associées aux reins et au foie, et celles qui touchent les glandes surrénales, la glande thyroïde ou l'hypophyse peuvent nécessiter une modification de la dose de XULTOPHY®. Il faut informer les patients chez qui la maîtrise glycémique est grandement améliorée (notamment par un traitement plus intensif) que les symptômes précurseurs habituels de l'hypoglycémie peuvent changer (voir 8 Effets indésirables, Hypoglycémie). Par ailleurs, ces symptômes peuvent disparaître chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps. Comme pour tous les produits avec une composante d'insuline basale, l'effet prolongé de XULTOPHY® peut retarder le rétablissement d'un épisode d'hypoglycémie.

Il arrive parfois que l'hypoglycémie entrave la capacité du patient de se concentrer et de réagir, ce qui constitue un risque dans les situations où ces capacités sont particulièrement importantes (p. ex. au volant d'une voiture ou aux commandes d'une machine).

On doit aviser les patients de prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. Cette consigne est particulièrement importante dans le cas des patients qui sont peu conscients ou inconscients des signes précurseurs d'une hypoglycémie ou qui ont des épisodes d'hypoglycémie fréquents. Il y a lieu de se demander s'il est opportun que ces patients conduisent.

Hyperglycémie

L'administration de doses inadéquates et/ou l'interruption d'un traitement antidiabétique peut entraîner une hyperglycémie et possiblement une acidocétose diabétique. De plus, les maladies concomitantes, particulièrement les infections, peuvent causer une hyperglycémie et, par conséquent, entraîner un besoin accru pour un traitement antidiabétique.

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, de la somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse buccale, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine. L'administration d'une insuline à action rapide doit être envisagée en cas d'hyperglycémie grave. Si les épisodes d'hyperglycémie ne sont pas traités, ils peuvent entraîner à la longue un coma hyperosmolaire/une acidocétose diabétique pouvant mettre la vie du patient en danger.

En cas d'arrêt de XULTOPHY®, il convient de s'assurer que les instructions sur l'instauration d'un traitement antidiabétique de rechange sont suivies.

Appareil digestif
Troubles gastro-intestinaux
L'utilisation du liraglutide est associée à des effets indésirables gastro-intestinaux passagers, y compris des nausées, des vomissements et une diarrhée.

On ne dispose d'aucune expérience sur l'utilisation de XULTOPHY® chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin et de gastroparésie diabétique. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser XULTOPHY® chez ces patients.

Des cas de retard de la vidange gastrique, d'occlusion intestinale et d'iléus ont été signalés dans la base de données post-commercialisation (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique
Pancréatite
Lors d'études cliniques sur XULTOPHY®, aucun cas confirmé de pancréatite n'a été signalé chez les patients traités par XULTOPHY®.

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés dans le cadre d'études cliniques et de l'utilisation commerciale du liraglutide, un composant de XULTOPHY®. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë. Le traitement par XULTOPHY® doit être interrompu si on soupçonne une pancréatite; si une pancréatite aiguë est confirmée, le traitement par XULTOPHY® ne doit pas être repris. La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, une hausse du taux d'enzymes pancréatiques n'est pas, à elle seule, un facteur prédictif de pancréatite aiguë.

XULTOPHY® n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Pour obtenir de plus amples renseignements, voir 10 Pharmacologie clinique et 4 Posologie et administration.

Maladie de la vésicule biliaire aiguë
Dans l'étude LEADER, 3,1 % des patients sous liraglutide ont signalé un trouble aigu de la vésicule biliaire, comme une cholélithiase et une cholécystite, par rapport à 1,9 % des patients

sous placebo. Une hospitalisation ou une cholécystectomie était nécessaire dans la plupart des cas. Si on soupçonne une cholélithiase, il convient d'examiner la vésicule biliaire et d'effectuer un suivi clinique approprié.

Système immunitaire
Formation d'anticorps
L'administration de XULTOPHY® peut entraîner la formation d'anticorps dirigés contre l'insuline dégludec et/ou le liraglutide. Dans de rares cas, la présence de tels anticorps peut nécessiter l'ajustement de la dose de XULTOPHY® pour corriger la tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie. Très peu de patients ont produit des anticorps spécifiques à l'insuline dégludec, des anticorps présentant une réaction croisée à l'insuline humaine ou des anticorps dirigés contre le liraglutide à la suite d'un traitement par XULTOPHY®. La formation d'anticorps n'a pas été associée à une efficacité réduite de XULTOPHY®.

Hypersensibilité et réactions allergiques
Des réactions allergiques généralisées graves et pouvant mettre la vie en danger, y compris une anaphylaxie, un œdème de Quincke, un bronchospasme, une hypotension et un choc, peuvent survenir avec XULTOPHY®. Des réactions allergiques (qui se sont manifestées par des signes et des symptômes tels que de l'urticaire, une éruption cutanée, un prurit) ont été signalées avec XULTOPHY®.

Depuis la commercialisation du produit, des cas de réactions d'hypersensibilité grave (p. ex. réactions anaphylactiques et œdème de Quincke) ont été signalés chez des patients traités par le liraglutide, l'un des composants de XULTOPHY®. En cas de réaction d'hypersensibilité, le patient doit interrompre le traitement par XULTOPHY® et tout autre médicament soupçonné, et consulter immédiatement un professionnel de la santé.

Des cas d'œdème de Quincke ont été également signalés avec des agonistes du récepteur du GLP-1. La prudence est de mise chez un patient ayant des antécédents d'œdème de Quincke avec l'utilisation d'un agoniste du récepteur du GLP-1, car on ne sait pas si la prise de XULTOPHY® le prédisposera à un œdème de Quincke.

Surveillance et examens de laboratoire
Comme pour tout produit contenant de l'insuline, on doit envisager le besoin d'une autosurveillance régulière de la glycémie lorsqu'on utilise XULTOPHY®, afin d'obtenir une maîtrise glycémique optimale. Des mesures périodiques de l'hémoglobine glycosylée sont recommandées pour la surveillance de la maîtrise glycémique à long terme.

Considérations périopératoires

Aspiration associée à une anesthésie générale ou à une sédation
XULTOPHY® retarde la vidange gastrique. Chez des patients recevant des agonistes du récepteur du GLP-1, des cas d'aspiration pulmonaire ont été signalés lorsque ces patients étaient sous anesthésie générale ou sédation. Il convient d'en tenir compte avant de procéder à de telles interventions.

Fonction visuelle
Trouble oculaire
L'intensification du traitement par l'insuline (un composant de XULTOPHY®), accompagnée d'une amélioration soudaine de la maîtrise glycémique, peut être associée à une aggravation

temporaire de la rétinopathie diabétique. En revanche, une amélioration de la maîtrise glycémique sur une longue période diminue le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique.

Fonction rénale
Déshydratation
Des signes et des symptômes d'une déshydratation, y compris une insuffisance rénale et une insuffisance rénale aiguë, ont été signalés lors d'études cliniques sur des agonistes du récepteur du GLP-1, notamment le liraglutide, un composant de XULTOPHY®. Les patients traités par XULTOPHY® doivent être informés du risque possible de déshydratation liée aux effets secondaires gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter la déplétion hydrique.

XULTOPHY® peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Lorsque XULTOPHY® est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée sur une base individuelle. L'utilisation de XULTOPHY® ne peut pas être recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, notamment les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal. Pour obtenir de plus amples renseignements, voir 4 Posologie et administration et 10 Pharmacologie clinique.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes
Fertilité
On ne dispose d'aucune expérience clinique sur XULTOPHY® en ce qui concerne la fertilité. Les études sur la reproduction animale portant sur l'insuline dégludec n'ont pas révélé d'effets indésirables sur la fertilité. Une étude sur la fertilité chez les rats a révélé une fréquence accrue de décès embryonnaires précoces avec une dose de liraglutide équivalant à 11 fois l'exposition clinique (voir 16 Toxicologie non clinique).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
Les patients doivent être informés qu'il faut alterner continuellement les points d'injection pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel de retard de l'absorption de l'insuline et de détérioration de la maîtrise glycémique à la suite d'injections d'insuline dans des points présentant ces réactions. On a signalé qu'un changement soudain de point d'injection pour un point situé dans une région non touchée entraînait une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après le changement du point d'injection d'une région touchée à une région non touchée, et l'ajustement posologique des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Maladie thyroïdienne
Des événements indésirables touchant la thyroïde, comme un goitre, ont été signalés dans le cadre d'études cliniques, en particulier chez les patients atteints d'une maladie thyroïdienne préexistante. Par conséquent, le liraglutide doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune expérience clinique sur l'utilisation de XULTOPHY® chez les femmes enceintes. Les études sur la reproduction animale avec l'insuline dégludec n'ont révélé aucune différence entre l'insuline dégludec et l'insuline humaine en ce qui concerne l'embryotoxicité et

la tératogénicité. Les études sur l'utilisation du liraglutide chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction et le développement, y compris une tératogénicité (voir 16 Toxicologie non clinique).

XULTOPHY® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir 2 Contre-indications). Si une patiente souhaite tomber enceinte ou si elle est tombée enceinte, le traitement par XULTOPHY® doit être interrompu.

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucune expérience clinique sur l'utilisation de XULTOPHY® durant l'allaitement. On ignore si l'insuline dégludec ou le liraglutide est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Une étude menée sur des rates allaitantes recevant de l'insuline dégludec a montré que l'insuline dégludec était sécrétée dans le lait; la concentration dans le lait était inférieure à celle dans le plasma. Des études menées sur des rates allaitantes recevant du liraglutide ont aussi montré que le liraglutide était excrété sous forme inchangée dans le lait. Vu que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel humain et en raison du potentiel tumorigène du liraglutide observé dans les études chez les animaux, les femmes qui allaitent doivent interrompre le traitement par XULTOPHY®.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité de XULTOPHY® dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 1 881 sujets participant aux études cliniques de phase IIIa sur XULTOPHY®, 375 (19,9 %) avaient 65 ans ou plus, alors que 52 (2,8 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Les autres rapports d'expérience clinique n'ont pas fait état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes, mais on ne peut exclure une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées aux effets de XULTOPHY®.

L'âge n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de XULTOPHY® d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients adultes âgés de 83 ans ou moins traités par XULTOPHY®.

Chez les patients âgés atteints de diabète, on doit déterminer prudemment la dose initiale, les augmentations de dose et la dose d'entretien pour éviter les réactions hypoglycémiques. L'hypoglycémie peut être plus difficile à déceler chez les personnes âgées (voir 7 Mises en garde et précautions, Hypoglycémie, 8 Effets indésirables et 14 Études cliniques).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le programme de développement clinique, l'utilisation de XULTOPHY® n'a pas augmenté la fréquence des effets indésirables spécifiques par rapport à ses deux composants pris individuellement, soit l'insuline dégludec et le liraglutide.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés durant le traitement par XULTOPHY® étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux. Parmi ces derniers, les

nausées étaient les plus fréquemment signalées, mais leur intensité diminuait avec la poursuite du traitement.

D'après les données regroupées des 5 études de phase III terminées, des événements indésirables graves sont survenus dans de rares cas et à des fréquences similaires dans les différents groupes de traitement. Des événements ont été signalés chez 3,9 % des sujets recevant XULTOPHY® par rapport à 4,7 %, 4,8 % et 3,4 % des sujets recevant une insuline basale, un agoniste du récepteur du GLP-1 et un placebo, respectivement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Études contrôlées par témoin actif et par placebo réunis

L'innocuité de XULTOPHY® a été évaluée dans des études cliniques. Les données présentées dans le Tableau 4 portent sur l'exposition de 1 881 patients à XULTOPHY® avec une durée moyenne d'exposition de 33 semaines. L'âge moyen des patients était de 57 ans et 2,8 % d'entre eux avaient plus de 75 ans; 52,6 % étaient des hommes; 75,0 % étaient de race blanche, 6,2 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 15,9 % étaient d'origine hispanique ou latine. L'indice de masse corporel (IMC) moyen était de 31,8 kg/m^2. La durée moyenne du diabète était de 8,7 ans et le taux d'HbA_{1c} moyen au départ était de 8,2 %. Des antécédents de neuropathie, d'ophtalmopathie, de néphropathie et de maladie cardiovasculaire ont été signalés au départ chez 25,4 %, 12,0 %, 6,5 % et 6,3 % des patients, respectivement. Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen au départ était de 88,3 mL/min/1,73 m^2 et 6,24 % des patients avaient un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2.

Tableau 4 : Effets indésirables apparus en cours de traitement (possiblement ou probablement liés à XULTOPHY®) lors d'études contrôlées par témoin actif et par placebo signalés chez ≥ 1 % des patients traités par XULTOPHY®

	XULTOPHY® N = 1 881 (%)	Insulines basales[1] N = 890 (%)	Agonistes du récepteur du GLP-1 N = 557 (%)	Placebo N = 146 (%)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	97 (5,2)	11 (1,2)	80 (14,4)	3 (2,1)
Diarrhée	65 (3,5)	8 (0,9)	39 (7,0)	2 (1,4)
Vomissements	29 (1,5)	5 (0,6)	29 (5,2)	1 (0,7)
Dyspepsie	24 (1,3)	1 (0,1)	12 (2,2)	0
Constipation	21 (1,1)	1 (0,1)	14 (2,5)	0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Ecchymose au point d'injection	21 (1,1)	5 (0,6)	7 (1,3)	1 (0,7)
Examens de laboratoire				
Augmentation du taux de lipase	68 (3,6)	6 (0,7)	20 (3,6)	4 (2,7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				

	XULTOPHY® N = 1 881 (%)	Insulines basales[1] N = 890 (%)	Agonistes du récepteur du GLP-1 N = 557 (%)	Placebo N = 146 (%)
Perte d'appétit	46 (2,4)	4 (0,4)	26 (4,7)	0
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	23 (1,2)	9 (1,0)	11 (2,0)	1 (0,7)

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients prenant de l'insuline ou des produits contenant de l'insuline, y compris XULTOPHY® (voir 7 Mises en garde et précautions). Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie signalés dépend de la définition adoptée pour le terme « hypoglycémie », de la dose d'insuline, du niveau de maîtrise glycémique, des traitements de fond et d'autres facteurs intrinsèques et extrinsèques liés au patient. Pour ces raisons, la comparaison des taux d'épisodes d'hypoglycémie dans les études cliniques sur XULTOPHY® et de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie associés à d'autres produits peut être trompeuse et non représentative des taux prévus dans la pratique clinique.

Dans le programme d'études cliniques de phase III (voir 14 Études cliniques), les événements d'hypoglycémie grave ont été définis comme des épisodes nécessitant l'aide d'une autre personne pour l'administration active des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation (Tableau 5). Les épisodes d'hypoglycémie caractérisés par une glycémie inférieure à 3,1 mmol/L associée ou non à des symptômes sont présentés dans le Tableau 5. Aucune différence cliniquement importante quant au risque d'hypoglycémie grave entre XULTOPHY® et les comparateurs n'a été observée dans les études cliniques.

Tableau 5 : Épisodes d'hypoglycémie signalés chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 sous XULTOPHY®

	Patients n'ayant jamais reçu d'insuline basale ou d'agoniste du récepteur du GLP-1			Patients actuellement sous agoniste du récepteur du GLP-1	Patients actuellement sous insuline basale	
	Étude DUAL I	Étude DUAL IV	Étude DUAL IX	Étude DUAL III	Étude DUAL II	Étude DUAL V
	XULTOPHY®	XULTOPHY®	XULTOPHY®	XULTOPHY®	XULTOPHY®	XULTOPHY®
Nombre total de sujets (N)	**825**	**288**	**209**	**291**	**199**	**278**
Hypoglycémie grave (%)[1]	0,2	0,7	0,5	0,3	0,5	0,0
Hypoglycémie avec une glycémie < 3,1 mmol/L (%)	31,8[2]	41,3[2]	12,9[3]	31,6[2]	24,1[2]	28,4[2]

1. Épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour l'administration active des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation.
2. Épisodes d'hypoglycémie avec une glycémie inférieure à 3,1 mmol/L associés ou non à des symptômes d'hypoglycémie.
3. Épisodes d'hypoglycémie avec une glycémie inférieure à 3,1 mmol/L associés à des symptômes d'hypoglycémie.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

En outre, les événements indésirables suivants ont été évalués comme possiblement ou probablement liés à XULTOPHY® par l'investigateur à une fréquence < 1 % lors d'études cliniques contrôlées par placebo (chez > 1 patient, avec une fréquence plus élevée que celle du groupe recevant le placebo) dans le cadre du programme clinique.

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie
Troubles de la vue : rétinopathie, vision floue
Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale, gastrite, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, flatulences, reflux gastro-œsophagien pathologique, hyperchlorhydrie, sécheresse buccale, éructation, douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, colite
Troubles généraux et anomalies au point d'injection : fatigue, asthénie, réaction au point d'injection, sensation précoce de satiété, faim, formation d'une masse au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, enflure locale, malaise, œdème périphérique
Infections et infestations : gastro-entérite
Examens : augmentation du taux d'amylase, gain de poids, perte de poids, augmentation du taux de calcitonine dans le sang, augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang, augmentation du taux de fibrinogène dans le sang, augmentation du taux de peptide natriurétique cérébral, augmentation du taux de protéine C-réactive, augmentation du taux d'enzymes pancréatiques, diminution de la numération plaquettaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie, hyperphagie
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthralgie, myalgie
Troubles du système nerveux : dysgueusie, perte de conscience hypoglycémique, migraine, paresthésie
Troubles rénaux et urinaires : hématurie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, dyspnée
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose, induration cutanée
Troubles vasculaires : hématome, hypotension

Quelques cas de cholécystite et de cholélithiase ont été signalés lors des études cliniques sur XULTOPHY®. Ces événements ont également été signalés dans le cadre d'études cliniques sur le liraglutide à 1,8 mg.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du médicament. Comme ces événements ont été signalés de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Insuline dégludec

- Des cas d'amyloïdose cutanée localisée au point d'injection sont survenus. Une hyperglycémie a été signalée lors d'injections d'insuline répétées dans des zones d'amyloïdose cutanée localisée; une hypoglycémie a été signalée lors d'un changement soudain de point d'injection pour un point situé dans une région non touchée.

Liraglutide

- Carcinome médullaire de la thyroïde;
- Déshydratation résultant de nausées, de vomissements et d'une diarrhée;

- Augmentation du taux de créatinine sérique, insuffisance rénale aiguë ou aggravation d'une insuffisance rénale chronique nécessitant parfois le recours à une hémodialyse;
- Œdème de Quincke et réactions anaphylactiques;
- Réactions allergiques : éruption cutanée et prurit;
- Pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique et nécrosante entraînant parfois la mort;
- Troubles hépatobiliaires : élévations des taux d'enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, cholestase, hépatite;
- Retard de la vidange gastrique;
- Étourdissements;
- Iléus (terme regroupant l'occlusion intestinale, l'iléus et l'occlusion de l'intestin grêle).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques potentiels associés à l'utilisation de tout traitement par une insuline. Cet effet indésirable clinique potentiel peut être pertinent chez les patients qui prennent des médicaments pour abaisser le taux de potassium ou qui perdent du potassium d'une autre façon (p. ex. diarrhée) (voir 8 Effets indésirables). Si l'hypokaliémie n'est pas traitée, elle peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et la mort. Une surveillance des taux de potassium s'impose chez les patients susceptibles de présenter une hypokaliémie, si indiqué (p. ex. les patients qui prennent des médicaments hypokaliémiants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques).

Les thiazolidinédiones (TZD), prises seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (notamment l'insuline), peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème. La prise d'insuline en association avec une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète sucré de type 2. Si l'administration d'une TZD en association avec un produit contenant de l'insuline, notamment XULTOPHY®, est envisagée, consulter la monographie de la TZD en question (voir 7 Mises en garde et précautions).

9.3 Interactions médicament-comportement

Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline par rapport aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie (voir 5 Surdose).

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions avec XULTOPHY® n'a été réalisée. Un certain nombre de médicaments interagissent avec le métabolisme du glucose et peuvent entraîner le besoin de procéder à un ajustement de la dose de XULTOPHY® et, en particulier, une surveillance étroite.

Interactions médicament-médicament précises avec le liraglutide :
Des études sur les interactions médicament-médicament ont été réalisées avec le liraglutide à 1,8 mg/jour à l'état d'équilibre. Avant l'administration du traitement concomitant, la dose des sujets a augmenté de 0,6 mg par semaine pour atteindre la dose maximale de 1,8 mg/jour. L'administration de médicaments provoquant une interaction était planifiée afin que la concentration maximale (C_{max}) du liraglutide (8 à 12 h) coïncide avec le pic d'absorption des médicaments concomitants.

Tableau 6 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Liraglutide	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	EC	Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à l'acétaminophène après l'administration d'une dose unique de 1 000 mg. La C_{max} de l'acétaminophène a diminué de 31 % et le t_{max} médian a accusé un retard allant jusqu'à 15 minutes.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétaminophène.
Atorvastatine	EC	Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à l'atorvastatine après l'administration d'une dose unique d'atorvastatine de 40 mg. La C_{max} de l'atorvastatine a diminué de 38 % et le t_{max} médian a été retardé de 1 à 3 heures avec le liraglutide.	Aucun ajustement posologique de l'atorvastatine n'est nécessaire lorsqu'elle est administrée avec le liraglutide.
Griséofulvine	EC	Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à la griséofulvine après l'administration d'une dose unique de 500 mg de griséofulvine. La C_{max} de la griséofulvine a augmenté de 37 %, tandis que le t_{max} médian est resté le même.	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de griséofulvine et d'autres composés à faible solubilité et à perméabilité élevée.
Digoxine	EC	L'administration d'une dose unique de 1 mg de digoxine en association avec le liraglutide a entraîné une réduction de l'ASC de la digoxine de 16 %, tandis que la C_{max} a diminué de 31 %. Le délai avant la concentration maximale (t_{max}) médian de la digoxine a été retardé de 1 h à 1,5 h.	Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est nécessaire d'après ces résultats.

Lisinopril	EC	L'administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril en association avec le liraglutide a entraîné une réduction de l'ASC du lisinopril de 15 %, tandis que la C_{max} a diminué de 27 %. Le t_{max} médian du lisinopril a été retardé de 6 à 8 heures avec le liraglutide.	Aucun ajustement posologique du lisinopril n'est nécessaire d'après ces résultats.
Contraceptifs oraux	EC	Le liraglutide a fait baisser la C_{max} de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 12 % et de 13 %, respectivement, après l'administration d'une dose unique d'un contraceptif oral. Le t_{max} des deux composés a été retardé de 1,5 heure avec le liraglutide. Aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition globale (ASC) à l'éthinylestradiol ou au lévonorgestrel n'a été observé. On s'attend donc à ce qu'il n'y ait aucune incidence sur l'effet contraceptif lors de l'administration concomitante du liraglutide.	On s'attend donc à ce qu'il n'y ait aucune incidence sur l'effet contraceptif lors de l'administration concomitante de XULTOPHY®.
Warfarine et autres dérivés de la coumarine	T	Aucune étude sur les interactions n'a été réalisée. Une interaction cliniquement pertinente avec des substances actives à faible solubilité ou à indice thérapeutique étroit (telles que la warfarine) ne peut être exclue. Après l'instauration du traitement par le liraglutide chez des patients qui prennent de la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, on recommande une surveillance plus fréquente du RIN (rapport international normalisé).	Après l'instauration du traitement par XULTOPHY® chez des patients qui prennent de la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, on recommande une surveillance plus fréquente du rapport international normalisé (RIN).

En association avec de l'insuline	EC	Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le liraglutide et l'insuline détémir lors de l'administration d'injections sous-cutanées distinctes de 0,5 unité/kg d'insuline détémir (dose unique) et de 1,8 mg de liraglutide (état d'équilibre) à des patients atteints de diabète de type 2.	Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été observée entre le liraglutide et l'insuline détémir lors de l'administration d'une dose unique de 0,5 unité/kg d'insuline détémir avec une dose de 1,8 mg de liraglutide à l'état d'équilibre à des patients atteints de diabète de type 2.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

Médicaments pouvant interagir avec le métabolisme du glucose :
Un certain nombre de médicaments ont une incidence sur le métabolisme du glucose et peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline et une surveillance particulièrement étroite.

Médicaments pouvant augmenter l'effet hypoglycémiant de XULTOPHY® et la susceptibilité à l'hypoglycémie :
Antidiabétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, disopyramide, fibrates, fluoxétine, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), pentoxifylline, pramlintide, salicylés, analogues de la somatostatine (p. ex. octréotide), antibiotiques sulfamidés, agonistes des récepteurs du GLP-1, inhibiteurs de la DPP-4, inhibiteurs du SGLT2.

Médicaments pouvant réduire l'effet hypoglycémiant de XULTOPHY® :
Corticostéroïdes, danazol, diurétiques, glucagon, isoniazide, niacine, dérivés de la phénothiazine, contraceptifs oraux, estrogènes, progestatifs (p. ex. dans les contraceptifs oraux), inhibiteurs de protéase, somatropine, agents sympathomimétiques (p. ex. albutérol, épinéphrine, salbutamol, terbutaline), hormones thyroïdiennes, antipsychotiques atypiques (p. ex. olanzapine et clozapine).

Médicaments ou substances pouvant augmenter ou réduire l'effet hypoglycémiant de XULTOPHY® :
Bêta-bloquants, clonidine, sels de lithium et alcool.

Médicaments pouvant masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie :
Produits médicinaux sympatholytiques (p. ex. bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine et réserpine).

Médicaments pouvant être influencés par l'effet de retard de la vidange gastrique du liraglutide :
Le léger retard de la vidange gastrique occasionné par le liraglutide peut avoir une incidence sur l'absorption de produits médicinaux oraux administrés en concomitance. Les études sur les interactions n'ont révélé aucun retard d'absorption cliniquement pertinent.

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque
Le liraglutide entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque. L'effet sur la fréquence cardiaque de l'administration de liraglutide en concomitance avec un autre médicament qui augmente la fréquence cardiaque (comme un sympathomimétique) n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur les interactions médicament-médicament. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration de liraglutide en concomitance avec ces médicaments.

Médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle PR
Le liraglutide entraîne un allongement de l'intervalle PR. L'effet sur l'intervalle PR de l'administration de liraglutide en concomitance avec un autre médicament qui allonge l'intervalle PR (y compris des inhibiteurs des canaux calciques, des agents bêta-bloquants, des glycosides de la digitale et des inhibiteurs de protéase du VIH) n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur les interactions médicament-médicament. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration de liraglutide en concomitance avec ces médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

XULTOPHY® est un produit d'association composé d'insuline dégludec et de liraglutide injectable pour administration sous-cutanée. XULTOPHY® est une association à rapport fixe composée d'un analogue de l'insuline basale humaine à action prolongée (l'insuline dégludec) et d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (le liraglutide). Consulter les monographies de Tresiba® et de Victoza® pour obtenir de plus amples renseignements sur les médicaments qui composent l'association.

<u>Insuline dégludec</u>
L'insuline dégludec est une insuline basale qui se lie spécifiquement au récepteur de l'insuline humaine et provoque les mêmes effets pharmacologiques que ceux de l'insuline humaine. L'insuline et ses analogues abaissent la glycémie en stimulant l'absorption périphérique du glucose, particulièrement dans les muscles squelettiques et les tissus adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe aussi la lipolyse et la protéolyse, et améliore la synthèse des protéines.

<u>Liraglutide</u>
Le liraglutide est un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) qui stimule la sécrétion glucodépendante d'insuline, diminue la sécrétion de glucagon et retarde la vidange gastrique.

10.2 Pharmacodynamie

Après l'administration d'une dose unique, la durée d'action de XULTOPHY® correspond aux profils d'action combinés de l'insuline dégludec et du liraglutide. Après l'administration d'une dose uniquotidienne, XULTOPHY® diminue la glycémie plasmatique à jeun et la glycémie post-prandiale.

Électrophysiologie cardiaque (intervalle QTc)
L'effet de XULTOPHY® sur l'intervalle QTc n'a pas été étudié.

Liraglutide
L'effet du liraglutide (l'un des composants de XULTOPHY®) sur la repolarisation cardiaque a été évalué dans le cadre d'une étude sur l'intervalle QTc. Le liraglutide dosé à 1,2 mg et à 1,8 mg a été associé à un raccourcissement statistiquement significatif de l'intervalle QTc à la plupart des points temporels suivant l'administration. La signification clinique d'un raccourcissement de l'intervalle QTc (acquis et induit par le médicament) de cette ampleur est inconnue.

10.3 Pharmacocinétique

Dans l'ensemble, la pharmacocinétique de l'insuline dégludec et du liraglutide n'a pas été influencée de manière cliniquement pertinente lorsque les deux composants étaient administrés sous la forme de XULTOPHY®.

Le texte qui suit décrit les propriétés pharmacocinétiques de XULTOPHY®, sauf s'il est indiqué que les données présentées portent sur l'administration d'insuline dégludec ou de liraglutide en monothérapie.

Absorption : Après l'administration d'une dose unique de XULTOPHY® à des sujets en bonne santé, l'exposition globale à l'insuline dégludec était équivalente à celle observée avec l'insuline dégludec en monothérapie, alors que la C_{max} a augmenté de 12 %. L'exposition globale au liraglutide après l'administration de XULTOPHY® était comparable à celle observée avec le liraglutide en monothérapie, alors que la C_{max} a diminué de 23 %.
Chez les patients atteints de diabète de type 2 (poids corporel moyen de 87,5 kg) prenant la dose maximale quotidienne (50 unités/1,8 mg) de XULTOPHY®, l'exposition moyenne à l'état d'équilibre ($ASC_{0\text{-}24\ h}$) a été estimée à 113 h*nmol/L pour l'insuline dégludec et à 327 h*nmol/L pour le liraglutide, d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population. Les concentrations maximales correspondantes étaient de 5 196 pmol/L pour l'insuline dégludec et de 14 791 pmol/L pour le liraglutide. La concentration à l'état d'équilibre d'insuline dégludec et de liraglutide est atteinte après 2 ou 3 jours d'administration quotidienne.

L'exposition à l'insuline dégludec et au liraglutide a augmenté de façon proportionnelle à la dose de XULTOPHY® dans l'intervalle posologique complet d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

Le profil pharmacocinétique de XULTOPHY® concorde avec une posologie uniquotidienne. Par ailleurs, la concentration à l'état d'équilibre de l'insuline dégludec et du liraglutide est atteinte après 2 ou 3 jours d'administration quotidienne.

Distribution : L'insuline dégludec et le liraglutide se lient fortement aux protéines plasmatiques (> 99 % et > 98 %, respectivement).

Métabolisme :

Insuline dégludec
La dégradation de l'insuline dégludec est semblable à celle de l'insuline humaine; tous les métabolites produits sont inactifs.

Liraglutide
Durant une période de 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [^{3}H]-liraglutide radiomarqué à des sujets en bonne santé, le principal composant retrouvé dans le plasma était le liraglutide sous sa forme intacte. Deux métabolites plasmatiques mineurs ont été détectés (< 9 % et < 5 % de l'exposition totale du plasma à la radioactivité). Le liraglutide est métabolisé de façon endogène, de la même façon que les grosses protéines, sans avoir recours à un organe spécifique comme principale voie d'élimination.

Élimination : À l'état d'équilibre, la demi-vie de l'insuline dégludec est d'environ 25 heures et celle du liraglutide est d'environ 13 heures, d'après des études antérieures sur l'insuline dégludec (Tresiba®) et le liraglutide (Victoza®).

Populations et états pathologiques particuliers

- ***Enfants et adolescents :*** Aucune étude sur XULTOPHY® n'a été menée chez des enfants et des adolescents de moins de 18 ans.

- ***Personnes âgées :*** L'âge n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de XULTOPHY® d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients adultes âgés de 83 ans ou moins traités par XULTOPHY®.

- ***Sexe :*** Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de XULTOPHY® d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

- ***Origine ethnique :*** La race n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de XULTOPHY® d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients de différentes origines ethniques.

Insuffisance hépatique :
Insuline dégludec
L'insuline dégludec a été étudiée dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée auprès de 24 sujets (n = 6/groupe) ayant une fonction hépatique normale ou atteints d'une insuffisance hépatique (légère, modérée et grave) après l'administration d'une dose unique (0,4 U/kg) d'insuline dégludec. La fonction hépatique a été définie au moyen des scores sur l'échelle de Child-Pugh allant de 5 (insuffisance hépatique légère) à 15 (insuffisance hépatique grave). Aucune différence quant à la pharmacocinétique de l'insuline dégludec n'a été observée entre les sujets en bonne santé et ceux atteints d'insuffisance hépatique (voir 7 Mises en garde et précautions).

Liraglutide
Les sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique affichaient une exposition réduite au liraglutide. Après l'administration d'une dose unique, l'ASC des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6), modérée et grave (score de Child-Pugh > 9) a diminué de 23 %, 13 % et 44 % en moyenne, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé.

Insuffisance rénale :
Insuline dégludec
La pharmacocinétique de l'insuline dégludec a été examinée chez 32 sujets (n = 4 à 8/groupe) présentant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale au stade terminal après l'administration d'une dose sous-cutanée unique (0,4 U/kg) d'insuline dégludec. La fonction rénale a été définie au moyen de la clairance de la créatinine (ClCr), comme suit : ≥ 90 mL/min (fonction normale), 60 à 89 mL/min (insuffisance légère), 30 à 59 mL/min (insuffisance modérée) et < 30 mL/min (insuffisance grave).

Les sujets nécessitant une dialyse ont été considérés comme ayant une insuffisance rénale au stade terminal (IRT). L'exposition totale ($ASC_{IDég,0\text{-}120\ h,ÉT}$) et maximale à l'insuline dégludec était en moyenne 10 à 25 % et 13 à 27 % plus élevée, respectivement, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère à grave, à l'exception des sujets atteints d'une IRT chez qui l'exposition était semblable à celle des sujets présentant une fonction rénale normale. Aucune tendance systématique n'a été notée en ce qui concerne cette augmentation de l'exposition dans les différents sous-groupes de patients atteints d'insuffisance rénale. L'hémodialyse n'a eu aucun effet sur la clairance de l'insuline dégludec ($CL/F_{IDég,ÉT}$) chez les sujets atteints d'une IRT (voir 7 Mises en garde et précautions).

Liraglutide
Les sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale affichaient une exposition réduite au liraglutide. Après l'administration d'une dose unique, l'ASC des patients atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 50 à 80 mL/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 50 mL/min), grave (Cl_{cr} < 30 mL/min) et d'insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse a diminué de 33 %, 14 %, 27 % et 26 % en moyenne, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé (voir 7 Mises en garde et précautions).

- ***Poids corporel :*** L'effet du poids corporel sur l'exposition aux composants de XULTOPHY® a été examiné dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population. L'exposition à l'insuline dégludec et au liraglutide était en corrélation inverse avec le poids corporel.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Avant la première utilisation, XULTOPHY® doit être conservé entre 2 °C et 8 °C jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette. Conserver les stylos préremplis dans leur emballage afin de les protéger de la saleté et de la lumière. Ne pas les conserver au congélateur ou directement à côté de l'élément refroidissant du réfrigérateur. Ne pas congeler le produit. Ne pas utiliser XULTOPHY® s'il a été congelé.

Après la première utilisation, le stylo XULTOPHY® peut être conservé pendant 21 jours à une température ambiante contrôlée (inférieure à 30 °C) ou dans un réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Entreposer tous les stylos XULTOPHY® à l'abri de la chaleur et de la lumière directes.

Les conditions de conservation sont résumées dans le Tableau 7 :

Tableau 7 : Conditions de conservation du stylo XULTOPHY®

Avant la première utilisation	Après la première utilisation	
Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)	Température ambiante (inférieure à 30 °C)	Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)

Avant la première utilisation	Après la première utilisation
Jusqu'à la date de péremption	21 jours

12 Particularités de manipulation du produit

On doit toujours retirer l'aiguille après chaque injection, puis ranger le stylo XULTOPHY® sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure de précaution aide à prévenir la contamination, l'infection et les fuites du stylo XULTOPHY®, et assure l'administration de la dose exacte. Utilisez une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir la contamination.

Chaque stylo XULTOPHY® doit être utilisé par un seul patient. Le stylo XULTOPHY® ne doit jamais être partagé entre les patients, même si l'aiguille a été changée.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

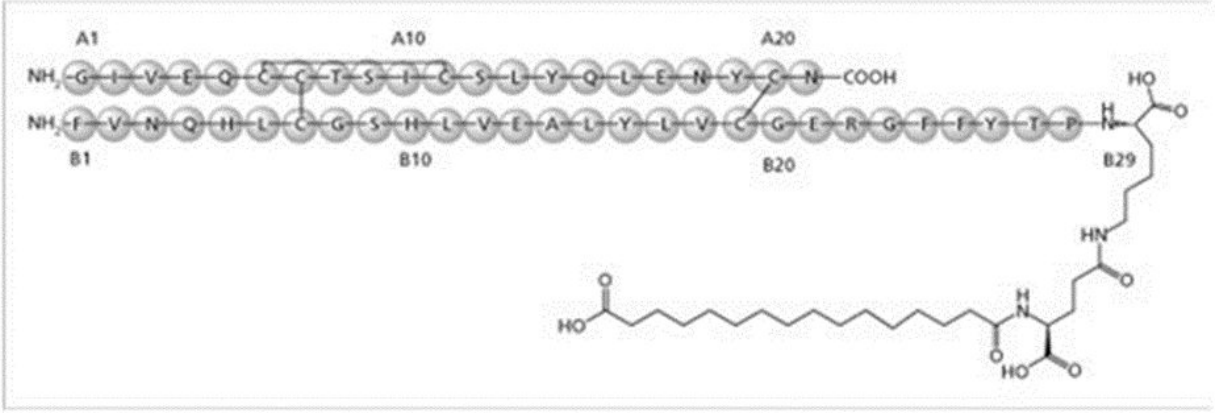
Nom propre : XULTOPHY®

Nom chimique : Insuline dégludec et liraglutide

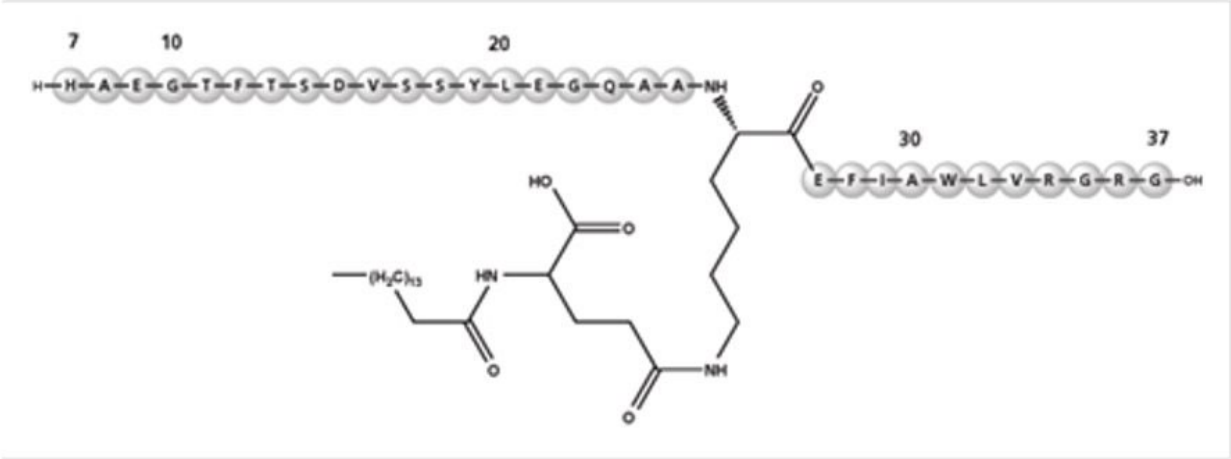
Formule moléculaire et masse moléculaire :
Insuline dégludec :
$C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$ et 6 103,97 daltons

Liraglutide :
$C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$ et 3 751,20 daltons

Formule de structure :
Insuline dégludec :



Liraglutide :



Propriétés physicochimiques : XULTOPHY® est une solution aqueuse, stérile, limpide et incolore. Chaque mL contient 100 unités d'insuline dégludec et 3,6 mg de liraglutide. Chaque

stylo prérempli contient 3 mL de produit, soit 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide.

Caractéristiques du produit
XULTOPHY® (insuline dégludec et liraglutide injection) est une association composée d'un analogue de l'insuline basale humaine à action prolongée (l'insuline dégludec) et d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (le liraglutide) qui s'administre par voie sous-cutanée.

L'insuline dégludec est différente de l'insuline humaine; la thréonine (acide aminé) à la position B30 a été supprimée et une chaîne latérale constituée d'acide glutamique et d'un acide gras C16 a été ajoutée [nom chimique : insuline humaine Des(B30) LysB29(Nε-hexadecandioyl-γ-Glu)].

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 humain qui agit comme un agoniste du récepteur du GLP-1. Le précurseur peptidique du liraglutide, produit à l'aide d'un procédé comprenant l'expression de l'ADN recombiné dans *Saccharomyces cerevisiae*, a été mis au point en substituant l'arginine à la lysine à la position 34, afin d'obtenir 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain natif. Le liraglutide est formé par la fixation d'un acide gras C16 (acide palmitique) à un espaceur d'acide glutamique sur le résidu de lysine restant, à la position 26 du précurseur peptidique.

Les stylos XULTOPHY® sont conçus pour administrer des doses allant de 1 à 50 unités en une seule injection par paliers de dose de 1 (chaque palier contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide).

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Diabète de type 2 – Adultes

Au total, 3 908 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à 6 études de phase III, randomisées, à groupes parallèles et contrôlées par témoin actif ou par placebo d'une durée de 26 semaines.

Un aperçu des études portant sur l'indication autorisée est présenté au Tableau 8. Trois études (3697, 3951 et 4229) ont été menées chez des sujets adultes dont la glycémie était mal maîtrisée par un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) (p. ex. metformine, pioglitazone, sulfonylurée ou inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 [SGLT2]). Deux études (3912 et 3952) comprenaient des sujets adultes atteints de diabète de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par la metformine (± une sulfonylurée ± un glinide) et une insuline basale. Une étude (3851) a été menée chez des sujets passant du liraglutide (à des doses pouvant aller jusqu'à 1,8 mg) à XULTOPHY®. Les sujets ont poursuivi leur traitement de fond pendant toute la durée des études. Dans ces études (n = 3 908), la durée moyenne du diabète était de 8,8 ans, l'IMC moyen était de 31,8, 52,2 % des sujets étaient des hommes, 75,2 % étaient de race blanche, 17,8 % étaient asiatiques et 5,5 % étaient de race noire.

Dans toutes les études, la dose de XULTOPHY® a été ajustée deux fois par semaine par paliers d'augmentation ou de réduction de 2 unités, comme présenté dans le Tableau 9, jusqu'à l'atteinte de la cible de glycémie à jeun prédéfinie. Le même algorithme d'ajustement était appliqué pour les insulines basales utilisées comme comparateurs. Dans l'étude 3912,

l'ajustement de la dose dans le groupe recevant le comparateur était limité par une dose maximale de 50 unités d'insuline dégludec.

Tableau 8 : Résumé du plan des études et des données démographiques des patients

N° de l'étude	Plan et durée de l'étude	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
3697 DUAL I	26 semaines; étude internationale, multicentrique, ouverte, randomisée (2:1:1), à trois groupes parallèles et visant à traiter en vue d'atteindre la valeur cible, comparant XULTOPHY® à l'IDég et au liraglutide chez des sujets dont la glycémie était mal maîtrisée par la metformine ± pioglitazone	**XULTOPHY® :** Dose initiale de 10 unités administrée une fois par jour et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9. Dose maximale de 50 unités. Administration par voie s.c. **IDég :** Dose initiale de 10 unités administrée une fois par jour et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9. Aucune dose maximale préétablie. Administration par voie s.c. **Liraglutide :** Augmentation de la dose de 0,6 mg/jour toutes les semaines jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien de 1,8 mg/jour. Administration par voie s.c.	**Metformine :** ≥ 1 500 mg/jour ou dose maximale tolérée. Administration par voie orale. **Pioglitazone :** ≥ 30 mg/jour. Administration par voie orale.	**XULTOPHY® :** n = 833 **IDég :** n = 413 **Liraglutide :** n = 414 **Total :** n = 1 660	**XULTOPHY® :** 55,1 (27,8-83,8) **IDég :** 54,9 (24,0-79,1) **Liraglutide :** 55,0 (24,4-81,6) **Total :** 55,0 (24,0-83,8)	**XULTOPHY® :** Hommes : 435 Femmes : 398 **IDég :** Hommes : 200 Femmes : 213 **Liraglutide :** Hommes : 208 Femmes : 206 **Total :** Hommes : 843 Femmes : 817

N° de l'étude	Plan et durée de l'étude	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
3951 DUAL IV	26 semaines; étude internationale, multicentrique, randomisée (2:1), à double insu, à deux groupes parallèles et visant à traiter en vue d'atteindre la valeur cible, comparant XULTOPHY® au placebo chez des sujets atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline et dont la glycémie était mal maîtrisée par une sulfonylurée ± metformine	**XULTOPHY® :** Dose initiale de 10 unités administrée une fois par jour et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9, mais avec une valeur cible pour l'ajustement de 4 à 6 mmol/L. Dose maximale de 50 unités. Administration par voie s.c. **Placebo :** Dose initiale de 10 unités administrée une fois par jour et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9, mais avec une valeur cible pour l'ajustement de 4 à 6 mmol/L. Dose maximale de 50 unités. Administration par voie s.c.	**Sulfonylurée :** Moitié de la dose maximale approuvée selon l'étiquette locale. Administration par voie orale. **Metformine :** ≥ 1 500 mg/jour ou dose maximale tolérée. Administration par voie orale.	**XULTOPHY® :** n = 289 **Placebo :** n = 146 **Total :** n = 435	**XULTOPHY® :** 60,0 (27,6-87,0) **Placebo :** 59,4 (27,3-84,5) **Total :** 59,8 (27,3-87,0)	**XULTOPHY® :** Hommes : 154 Femmes : 135 **Placebo :** Hommes : 73 Femmes : 73 **Total :** Hommes : 227 Femmes : 208
4229 DUAL IX	26 semaines; étude internationale, multicentrique, ouverte, randomisée (1:1), à deux groupes parallèles et visant à traiter en vue	**XULTOPHY®** : Dose initiale de 10 unités administrée une fois par jour et ajustée	**Inhibiteur du SGLT2 :** Continuée aux doses pré-étude inchangées.	**XULTOPHY® :** n = 210 **IGlar :** n = 210	**XULTOPHY® :** 56,1 (25-83) **IGlar :** 57,2	**XULTOPHY® :** Hommes : 121 Femmes : 89 **IGlar :**

N° de l'étude	Plan et durée de l'étude	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	d'atteindre la valeur cible, comparant XULTOPHY® à l'IGlar chez des sujets atteints de diabète de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par un inhibiteur du SGLT2 ± autres ADO	deux fois par semaine conformément au Tableau 9. Dose maximale de 50 unités. Administration par voie s.c. **IGlar :** Dose initiale de 10 unités administrée une fois par jour et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9. Aucune dose maximale préétablie. Administration par voie s.c.	Administration par voie orale. **Metformine :** Continuée aux doses pré-étude inchangées. Administration par voie orale. **Pioglitazone :** Continuée aux doses pré-étude inchangées. Administration par voie orale.	**Total :** n = 420	(30-82) **Total :** 56,7 25-83	Hommes : 126 Femmes : 84 **Total :** Hommes : 247 Femmes : 173
3851 DUAL III	26 semaines; étude internationale, multicentrique, ouverte, randomisée (2:1), à deux groupes parallèles et visant à traiter en vue d'atteindre la valeur cible, comparant XULTOPHY® à la poursuite d'un schéma posologique établi avant l'étude composé d'un agoniste du récepteur du GLP-1*, en association avec la metformine ± la pioglitazone ± une sulfonylurée chez des sujets atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline et dont la glycémie était mal maîtrisée par un agoniste du récepteur du	**XULTOPHY® :** Dose initiale de 16 unités administrée une fois par jour et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9. Dose maximale de 50 unités. Administration par voie s.c. **Agoniste du récepteur du GLP-1 :** Dose maximale tolérée ou dose maximale	Metformine (orale) Dose maximale tolérée ou dose maximale selon l'étiquette locale. Administration par voie orale.	**XULTOPHY® :** n = 292 **Agoniste du récepteur du GLP-1 :** n = 146 **Total :** n = 438	**XULTOPHY® :** 58,3 (22,0-77,9) **Agoniste du récepteur du GLP-1 :** 58,4 (37,8-78,3) **Total :** 58,3 (22,0-78,3)	**XULTOPHY® :** Hommes : 153 Femmes : 139 **Agoniste du récepteur du GLP-1 :** Hommes : 71 Femmes : 75 **Total :** Hommes : 224 Femmes : 214

N° de l'étude	Plan et durée de l'étude	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	GLP-1 (liraglutide ou exénatide). * Le Tableau 13 comprend seulement les données des sujets traités par le liraglutide au départ.	selon l'étiquette locale. Administration par voie s.c.				
3952 DUAL V	26 semaines; étude internationale, multicentrique, ouverte, randomisée (1:1), à deux groupes parallèles et visant à traiter en vue d'atteindre la valeur cible, comparant l'association XULTOPHY® + metformine à l'association IGlar + metformine chez des sujets atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par l'IGlar à une dose quotidienne comprise entre 20 et 50 unités (toutes deux inclusives) en association avec la metformine.	**XULTOPHY®** : Dose initiale de 16 unités administrée une fois par jour et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9. Dose maximale de 50 unités. Administration par voie s.c. **IGlar :** Dose initiale égale à la dose quotidienne d'IGlar avant l'étude et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9. Aucune dose maximale préétablie. Administration par voie s.c.	Metformine (orale) Dose maximale tolérée ou dose maximale selon l'étiquette locale. Administration par voie orale.	**XULTOPHY® :** n = 278 **IGlar :** n = 279 **Total :** n = 557	**XULTOPHY® :** 58,4 (29,2-81,7) **IGlar :** 59,1 (27,6-80,4) **Total :** 58,8 (27,6-81,7)	**XULTOPHY® :** Hommes : 143 Femmes : 135 **IGlar :** Hommes : 137 Femmes : 142 **Total :** Hommes : 280 Femmes : 277
3912 DUAL II	26 semaines; étude internationale, multicentrique, à double insu, randomisée (1:1), à deux groupes parallèles et visant à traiter en vue	**XULTOPHY® :** Dose initiale de 16 unités de XULTOPHY® administrée	Metformine : ≥ 1 500 mg/jour ou dose maximale tolérée.	**XULTOPHY® :** n = 199 **IDég :** n = 199	**XULTOPHY® :** 56,8 (31,4-76,9) **IDég :**	**XULTOPHY® :** Hommes : 112 Femmes : 87

N° de l'étude	Plan et durée de l'étude	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	d'atteindre la valeur cible, comparant l'association XULTOPHY® + metformine à l'association IDég + metformine chez des sujets atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par une insuline basale (de 20 à 40 unités) + metformine ± sulfonylurée ou glinides	une fois par jour et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9. La dose maximale de XULTOPHY® était de 50 unités. Administration par voie s.c. **IDég :** Dose initiale de 16 unités d'IDég administrée une fois par jour et ajustée deux fois par semaine conformément au Tableau 9. La dose maximale de l'IDég dans le groupe comparateur était de 50 unités. Administration par voie s.c.	Administration par voie orale.	**Total :** n = 398	57,5 (29,5-85,8) **Total :** 57,2 (29,5-85,8)	**IDég :** Hommes : 106 Femmes : 93 **Total :** Hommes : 218 Femmes : 180

Abréviations : IDég = insuline dégludec; IGlar = insuline glargine; s.c. = sous-cutanée.

Tableau 9 : Ajustement posologique de XULTOPHY® et de l'insuline basale

Glycémie plasmatique avant le déjeuner*		***Ajustement de la dose***	
mmol/L	mg/dL	*XULTOPHY® (unités)*	*Insuline basale (unités)*
< 4,0	< 72	*-2*	*-2*
4,0-5,0	72-90	*0*	*0*
> 5,0	> 90	*+2*	*+2*

Résultats de l'étude

Patients atteints de diabète de type 2 non maîtrisé sous traitement par ADO :

Étude 3697 (DUAL I)

L'efficacité et l'innocuité de XULTOPHY® par rapport à celles de l'insuline dégludec et du liraglutide, tous administrés une fois par jour, ont été évaluées dans le cadre d'une étude de 26 semaines, ouverte, randomisée et à trois groupes parallèles menée chez 1 660 patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par 1 ou 2 ADO (metformine ou metformine avec ou sans pioglitazone).

La dose initiale de XULTOPHY® était de 10 unités (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide). La dose initiale de l'insuline dégludec était de 10 unités. La dose de XULTOPHY® et de l'insuline dégludec était ajustée deux fois par semaine pour obtenir une valeur glycémique à jeun cible de 4-5 mmol/L. Les patients du groupe liraglutide suivaient un schéma d'augmentation de la dose fixe avec une dose initiale de 0,6 mg et une augmentation de la dose de 0,6 mg par semaine jusqu'à l'obtention d'une dose quotidienne de 1,8 mg. Tout au long de l'étude, les patients ont continué à prendre leur traitement pré-étude par la metformine ou l'association metformine et pioglitazone.

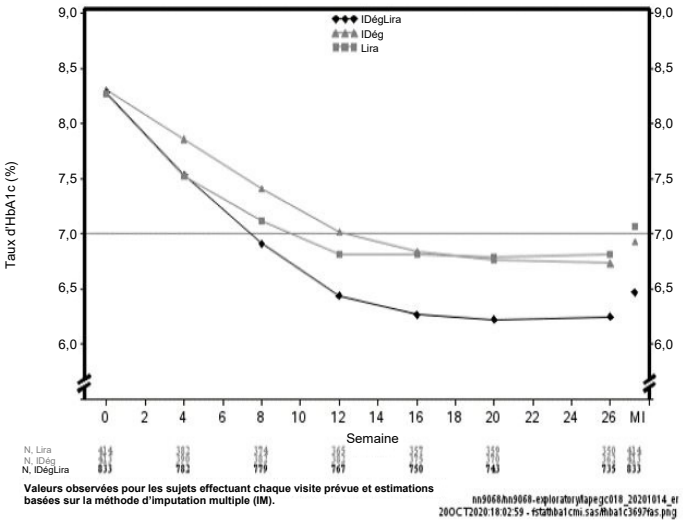
Après 26 semaines, le traitement par XULTOPHY®, l'insuline dégludec et le liraglutide a entraîné une réduction de l'HbA_{1c} par rapport au départ de 1,81 %, 1,35 % et 1,21 %, respectivement (voir le Tableau 10 et la Figure 1). La dose de XULTOPHY® à la fin de l'étude était de 38 unités (38 unités d'insuline dégludec et 1,37 mg de liraglutide).

Tableau 10 : Résultats provenant d'une étude de 26 semaines sur XULTOPHY® menée chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par la metformine seule ou en association avec la pioglitazone (essai 3697, DUAL I)

	Traitement antérieur par des ADO		
	XULTOPHY® + metformine ± pioglitazone	**Insuline dégludec + metformine ± pioglitazone**	**Liraglutide + metformine ± pioglitazone**
N	833	413	414
HbA_{1c} (%) Départ → Fin de l'étude[#] Variation de la moyenne des moindres carrés[#] *Différence estimée* [IC à 95 %][#]* *Valeur p*	8,3 → 6,5 -1,81	8,3 → 6,9 -1,35 *-0,46 % [-0,59; -0,34]* *< 0,0001[A]*	8,3 → 7,1 -1,21 *-0,60 % [-0,72; -0,47][A]* *< 0,0001[A]*
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %**	74,1 %	60,5 %	56,0 %
GPJ (mmol/L) Départ → Fin de l'étude[#] Variation de la moyenne des moindres carrés[#]	9,2 → 5,8 -3,43	9,4 → 5,9 -3,29	9,0 → 7,4 -1,80

[A] Le critère d'évaluation principal était évalué pour la non-infériorité de XULTOPHY® par rapport à l'insuline dégludec selon une marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3 % et pour la supériorité de XULTOPHY® par rapport au liraglutide. L'objectif principal n'était atteint que si la non-infériorité et la supériorité étaient confirmées.
[#] Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement, strate d'HbA_{1c} au départ, sous-étude, traitement antidiabétique concomitant et pays; covariable : réponse au départ. Imputation multiple (selon l'approche « retour à la référence ») de l'effet thérapeutique chez les sujets dont les données à la semaine 26 sont manquantes.

	Traitement antérieur par des ADO		
	XULTOPHY® + metformine ± pioglitazone	**Insuline dégludec + metformine ± pioglitazone**	**Liraglutide + metformine ± pioglitazone**
** Les patients chez qui le taux d'HbA_{1c} à la semaine 26 était manquant ont été considérés comme des non-répondeurs. Chez 11,8 % des sujets du groupe XULTOPHY®, 12,3 % des sujets du groupe recevant l'insuline dégludec et 15,5 % des sujets du groupe recevant le liraglutide, le taux d'HbA_{1c} était manquant à la semaine 26.			



IDégLira = Xultophy®, IDég = insuline dégludec, Lira = liraglutide

Figure 1 : Taux d'HbA_{1c} moyen (%) par semaine de traitement chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par le liraglutide (étude 3697, DUAL I)

Étude 3951 (DUAL IV)

L'efficacité et l'innocuité de XULTOPHY® comparativement à celles d'un placebo ont été étudiées dans le cadre d'une étude de 26 semaines, randomisée, à double insu et visant à traiter en vue d'atteindre la valeur cible, menée chez 435 patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée avec une sulfonylurée seule ou en association avec la metformine.

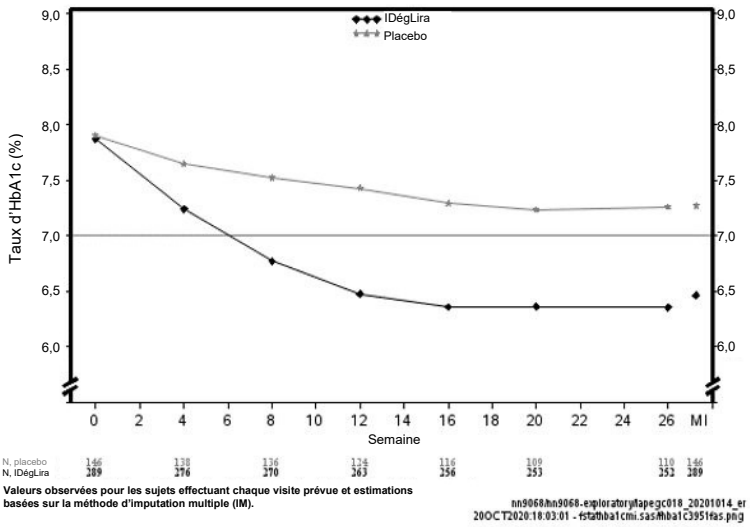
La dose initiale de XULTOPHY® était de 10 unités (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide), après quoi la dose était ajustée deux fois par semaine pour obtenir une valeur glycémique à jeun cible de 4 à 6 mmol/L. Tout au long de l'étude, les patients ont continué à prendre leur traitement pré-étude par une sulfonylurée, avec ou sans metformine.

Le traitement par XULTOPHY® pendant 26 semaines a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} moyen comparativement au placebo (voir le Tableau 11 et la Figure 2). La dose de XULTOPHY® à la fin de l'étude était de 28 unités (28 unités d'insuline dégludec et 1,01 mg de liraglutide).

Tableau 7 : Résultats provenant d'une étude de 26 semaines sur XULTOPHY® menée chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par une sulfonylurée seule ou en association avec la metformine (étude 3951, DUAL IV)

	Traitement antérieur par des ADO	
	XULTOPHY® + sulfonylurée ± metformine	**Placebo + sulfonylurée ± metformine**
N	289	146
HbA_{1c} (%) Départ → Fin de l'étude# Variation de la moyenne des moindres carrés *Différence estimée [IC à 95 %]#* *Valeur p*	 7,9 → 6,5 -1,42	 7,9→7,3 -0,62 *-0,81 [-0,98; -0,63]* <0,0001[A]
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %**	70,9 %	26,7 %
GPJ (mmol/L) Départ → Fin de l'étude# Variation de la moyenne des moindres carrés#	 9,1 → 6,6 -2,56	 9,1 → 8,5 -0,67

[A] Le critère d'évaluation principal était évalué pour la supériorité de XULTOPHY® par rapport au placebo.
Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement, région et médicament pré-étude; covariable : réponse au départ. Imputation multiple (selon l'approche « appel au contrôle ») de l'effet thérapeutique chez les sujets dont les données à la semaine 26 sont manquantes.
** Les patients chez qui le taux d'HbA_{1c} à la semaine 26 était manquant ont été considérés comme des non-répondeurs.
Chez 12,8 % des sujets du groupe XULTOPHY® et 24,7 % des sujets du groupe recevant le placebo, le taux d'HbA_{1c} était manquant à la semaine 26.



IDégLira = Xultophy®

Figure 2 : Taux d'HbA_{1c} moyen (%) par semaine de traitement chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par une sulfonylurée seule ou en association avec la metformine (étude 3951, DUAL IV)

Étude 4229 (DUAL IX)

L'efficacité et l'innocuité de XULTOPHY® par rapport à celles de l'insuline glargine U-100 (100 unités/mL), tous deux administrés une fois par jour, ont été évaluées dans le cadre d'une étude de 26 semaines, ouverte, randomisée et à deux groupes parallèles menée chez 420 patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) seul ou en association avec d'autres ADO (avec ou sans metformine, pioglitazone, et/ou inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4]). L'inhibiteur de la DPP4 était cessé au moment de la répartition aléatoire.

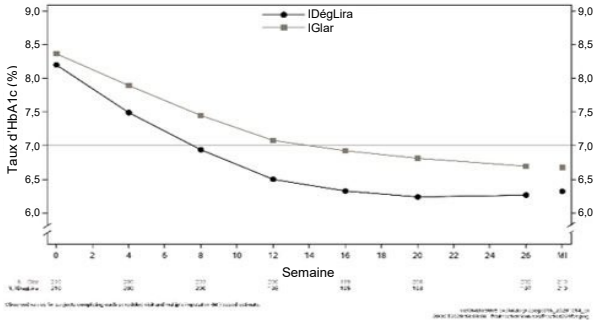
La dose initiale de XULTOPHY® était de 10 unités (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide). La dose initiale de l'insuline glargine U-100 était de 10 unités. La dose de XULTOPHY® et de l'insuline glargine U-100 était ajustée deux fois par semaine pour obtenir une valeur glycémique à jeun cible de 4 à 5 mmol/L. Les patients ne pouvaient pas augmenter leur dose de XULTOPHY® et de l'insuline glargine U-100 de plus de 4 unités par semaine, et il n'y avait pas de dose maximale permise pour l'insuline glargine. Tout au long de l'étude, les patients ont continué à prendre leur traitement pré-étude par un inhibiteur du SGLT2, avec ou sans autres ADO. La valeur glycémique moyenne à jeun cible auto-mesurée a été atteinte chez 49,0 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir XULTOPHY® et chez 41,9 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir l'insuline glargine à la semaine 26.

Après 26 semaines de traitement, XULTOPHY® a entraîné une réduction de l'HbA_{1c} par rapport au départ de 1,95 %, et l'insuline glargine U-100, une réduction de 1,61 % (voir le Tableau 12 et la Figure 3). À la fin de l'étude, la dose moyenne de XULTOPHY® était de 36 unités (36 unités d'insuline dégludec et 1,01 mg de liraglutide), et la dose d'insuline glargine était de 54 unités. On ne sait pas si ces différences relatives aux doses d'insuline sont cliniquement importantes. La différence relative à l'effet du taux d'HbA_{1c} après 26 semaines ne correspond peut-être pas nécessairement à l'effet observé dans le contexte des soins (où la dose de l'insuline glargine pourrait être ajustée plus rapidement).

Tableau 8 : Résultats provenant d'une étude de 26 semaines menée chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par un inhibiteur du SGLT2 seul ou en association avec la metformine, la pioglitazone et/ou un inhibiteur de la DPP4 (essai 4229, DUAL IX)

	Traitement antérieur par des ADO	
	XULTOPHY® + inhibiteur du SGLT2 ± metformine ± pioglitazone	**Insuline glargine U-100 + inhibiteur du SGLT2 ± metformine ± pioglitazone**
N	210	210
HbA_{1c} (%) Départ → Fin de l'étude[#] Variation de la moyenne des moindres carrés[#] *Différence estimée [IC à 95 %]*[#] Valeur de *p*	 8,2 → 6,3 -1,95	 8,4 → 6,7 -1,61 *-0,34 [-0,48; -0,20]* < 0,0001[A]
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %[*, ##]	79,5 %	68,6 %
GPJ (mmol/L) Départ → Fin de l'étude[#] Variation de la moyenne des moindres carrés[#]	 9,5 → 5,8 -3,78	 9,6 →6,1 -3,46

	Traitement antérieur par des ADO	
	XULTOPHY® + inhibiteur du SGLT2 ± metformine ± pioglitazone	**Insuline glargine U-100 + inhibiteur du SGLT2 ± metformine ± pioglitazone**
[A] Le critère d'évaluation principal était évalué pour la non-infériorité de XULTOPHY® par rapport à l'insuline glargine selon une marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3 %. [#] Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs : traitement, ADO pré-étude et région; covariable : valeur initiale correspondante. Les données obtenues après l'arrêt prématuré du traitement sont incluses dans l'analyse. Les données manquantes étaient imputées à l'aide de la méthode d'imputation multiple conditionnelle par la référence incluant les données obtenues après l'arrêt prématuré du traitement. [##] Les patients chez qui le taux d'HbA_{1c} à la semaine 26 était manquant ont été considérés comme des non-répondeurs. Chez 6,2 % des sujets du groupe XULTOPHY® et 3,8 % des sujets du groupe recevant l'insuline glargine, le taux d'HbA_{1c} était manquant à la semaine 26.		



IDégLira = Xultophy®

Figure 3 : Taux d'HbA_{1c} moyen (%) par semaine de traitement chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par les agonistes du récepteur du GLP-1 (étude 4229, DUAL IX)

Patients actuellement sous une insuline basale ou agoniste du récepteur du GLP-1

Étude 3851 (DUAL III)
Passage d'un agoniste du récepteur du GLP-1 à XULTOPHY®

L'efficacité et l'innocuité de XULTOPHY® (une fois par jour) par rapport à un traitement pré-étude inchangé par le liraglutide (à une dose pouvant aller jusqu'à 1,8 mg une fois par jour) ont été étudiées lors d'une étude de 26 semaines, ouverte, randomisée et visant à traiter en vue d'atteindre la valeur cible. L'étude a été menée chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie est mal maîtrisée par la dose maximale approuvée ou tolérée du liraglutide et de la metformine pris seuls (74,2 %) ou en association avec la pioglitazone (2,5 %), une sulfonylurée (21,2 %) ou les deux à la fois (2,1 %). Tout au long de l'étude, les patients ont continué à prendre des antidiabétiques oraux (ADO) à la dose et à la fréquence établies avant l'étude.

Lors du passage du liraglutide à XULTOPHY®, la dose initiale de XULTOPHY® était de 16 unités (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) et la dose a été ajustée deux fois par semaine conformément aux directives du Tableau 9. La dose de XULTOPHY® à la fin de l'étude était de 43 unités (43 unités d'insuline dégludec/1,6 mg de liraglutide). Chez les patients qui avaient poursuivi leur traitement pré-étude inchangé par le liraglutide, la dose

initiale moyenne était de 1,7 mg. Une analyse du principal critère d'évaluation (variation du taux d'HbA_{1c}) a été faite pour évaluer la supériorité de XULTOPHY® par rapport au traitement inchangé par le liraglutide.

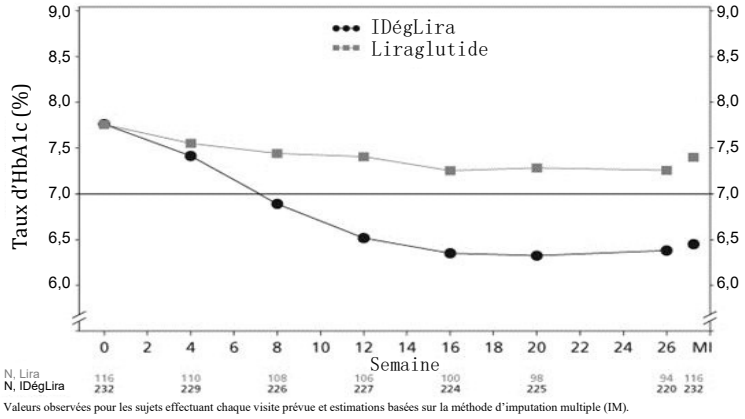
Le traitement par XULTOPHY® a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} à la semaine 26 par rapport au départ, comparativement au traitement inchangé par le liraglutide (voir le Tableau 13 et la Figure 4). L'étude a été conçue pour examiner l'efficacité et l'innocuité spécifiquement associées au passage à XULTOPHY® chez les sujets traités par le liraglutide et ayant besoin d'une intensification du traitement. C'est pourquoi le groupe ne recevant pas XULTOPHY® a poursuivi le traitement pré-étude inchangé. Toutefois, les sujets n'ayant jamais reçu d'insuline, dont la glycémie est mal maîtrisée par le liraglutide et ayant besoin d'une intensification de la dose ne poursuivraient pas un traitement inchangé par le liraglutide dans la pratique clinique. Par conséquent, l'effet accru sur le taux d'HbA_{1c} observé dans l'étude pourrait ne pas être représentatif de l'effet observé dans un contexte de soins, où les sujets n'ayant jamais reçu d'insuline, dont la glycémie est mal maîtrisée par le liraglutide et ayant besoin d'une intensification de la dose recevraient un autre traitement.

Tableau 9 : Résultats provenant d'une étude de 26 semaines sur XULTOPHY® chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par le liraglutide (à une dose pouvant aller jusqu'à 1,8 mg une fois par jour) [étude 3851, DUAL III]

	Traitement antérieur par le liraglutide	
	XULTOPHY®	**Liraglutide**
N	232	116
HbA_{1c} (%) Départ → Fin de l'étude Variation de la moyenne des moindres carrés[#] *Différence estimée [IC à 95 %][#]* *Valeur p*	 7,8 → 6,4 -1,34	 7,8 → 7,4 -0,42 *-0,92[A] [-1,11; -0,73]* *p < 0,001*
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %[##]	74,6 %	30,2 %
GPJ (mmol/L) Départ → Fin de l'étude Variation de la moyenne des moindres carrés[#]	 8,9 → 6,1 -2,94	 9,4 → 8,7 -0,71

[A] Critère d'évaluation avec une supériorité confirmée de XULTOPHY® par rapport au liraglutide. L'étude a été conçue pour examiner l'efficacité et l'innocuité spécifiquement associées au passage à XULTOPHY® chez les sujets traités par le liraglutide et ayant besoin d'une intensification de la dose. C'est pourquoi le groupe ne recevant pas XULTOPHY® a poursuivi le traitement pré-étude inchangé. Toutefois, les sujets n'ayant jamais reçu d'insuline, dont la glycémie est mal maîtrisée par le liraglutide et ayant besoin d'une intensification de la dose ne poursuivraient pas un traitement inchangé par le liraglutide dans la pratique clinique. Par conséquent, l'effet accru sur le taux d'HbA_{1c} observé dans l'étude pourrait ne pas être représentatif de l'effet observé dans un contexte de soins, où les sujets n'ayant jamais reçu d'insuline, dont la glycémie est mal maîtrisée par le liraglutide et ayant besoin d'une intensification de la dose recevraient un autre traitement.
Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement, traitement pré-étude par le liraglutide et région; covariable : réponse au départ. Imputation multiple (selon l'approche « appel à la référence ») de l'effet thérapeutique chez les sujets dont les données à la semaine 26 sont manquantes.

	Traitement antérieur par le liraglutide	
	XULTOPHY®	**Liraglutide**
## Les patients chez qui le taux d'HbA_{1c} à la semaine 26 était manquant ont été considérés comme des non-répondeurs. Chez 5,2 % des sujets du groupe XULTOPHY® et 19,0 % des sujets du groupe recevant le liraglutide, le taux d'HbA_{1c} était manquant à la semaine 26.		



IDégLira = Xultophy®

Figure 4 : Taux d'HbA_{1c} moyen (%) par semaine de traitement chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par le liraglutide (étude 3851, DUAL III)

Étude 3952 (DUAL V)

Passage de l'insuline glargine à XULTOPHY®

L'efficacité et l'innocuité de XULTOPHY® comparativement à celles de l'insuline glargine (tous deux administrés une fois par jour et ajoutés à la metformine) ont été étudiées lors d'une étude de 26 semaines, ouverte, randomisée et visant à traiter en vue d'atteindre la valeur cible. L'étude a été menée chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie est mal maîtrisée par l'insuline glargine (de 20 à 50 unités) et la metformine. Les patients ont été randomisés dans deux groupes. Dans un groupe, les patients sont passés d'une dose uniquotidienne d'insuline glargine à une dose initiale uniquotidienne de XULTOPHY® de 16 unités. Dans l'autre groupe, les patients ont poursuivi leur traitement par l'insuline glargine à une dose initiale égale à la dose quotidienne avant l'étude. La dose initiale moyenne d'insuline glargine U-100 était de 32 unités. La dose a été ajustée deux fois par semaine conformément aux directives du Tableau 9, mais les patients ne pouvaient pas augmenter la dose des deux produits de plus de 4 unités par semaine. La dose maximale autorisée était de 50 unités pour XULTOPHY®, alors qu'il n'y avait pas de dose maximale pour l'insuline glargine. La valeur cible de glycémie plasmatique à jeun a été atteinte chez 39,6 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir l'insuline glargine et chez 32,9 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir XULTOPHY® à la semaine 26. Une analyse du principal critère d'évaluation (variation du taux d'HbA_{1c}) a été faite pour évaluer la non-infériorité de XULTOPHY® par rapport à l'insuline glargine et, une fois celle-ci démontrée, pour évaluer la supériorité de XULTOPHY® par rapport à l'insuline glargine.

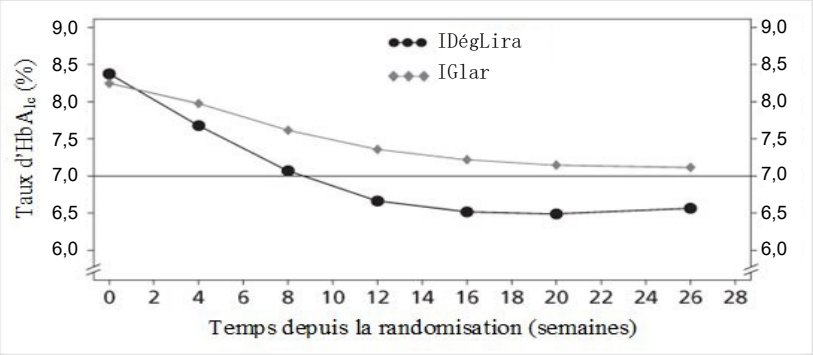
À la fin des 26 semaines, XULTOPHY® a été non inférieur à l'insuline glargine selon une marge de non-infériorité de 0,3 %. À la fin de l'étude, la dose moyenne de XULTOPHY® était de 41 unités (41 unités d'insuline dégludec/1,5 mg de liraglutide), et la dose d'insuline glargine était de 66 unités. On n'est pas sûr si ces différences relatives aux doses d'insuline sont

cliniquement importantes. La différence relative à l'effet du taux d'HbA_{1c} dans l'étude ne correspond peut-être pas nécessairement à l'effet observé dans le contexte des soins (où une autre posologie d'insuline glargine peut être utilisée).

Tableau 10 : Résultats provenant d'une étude de 26 semaines sur XULTOPHY® chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par l'insuline glargine (étude 3952, DUAL V)

	Traitement antérieur par une insuline basale	
	XULTOPHY® (en remplacement de l'insuline glargine)	**Insuline glargine**
N	278	279
HbA_{1c} (%) Départ → Fin de l'étude Variation de la moyenne des moindres carrés[#] *Différence estimée [IC à 95 %][#]* Valeur *p* pour la supériorité	 8,4 → 6,6 -1,83	 8,2 → 7,1 -1,22 *-0,62[A] [-0,76; -0,48]* *p < 0,001*
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %[##]	68,3 %	46,2 %
Taux d'hypoglycémie confirmée* par année-patient d'exposition (pourcentage de patients)	2,23 (28,4 %)	5,05 (49,1 %)
Poids corporel (kg) Départ → Fin de l'étude Variation de la moyenne des moindres carrés[#]	 88,3 → 86,9 -1,23	 87,3 → 89,1 1,88
GPJ (mmol/L) Départ → Fin de l'étude Variation de la moyenne des moindres carrés[#]	 8,9 → 6,1 -3,05	 8,9 → 6,1 -2,87

[A] Supériorité confirmée de XULTOPHY® par rapport à l'insuline glargine. La différence relative à l'effet hypoglycémiant observé dans l'étude ne correspond peut-être pas nécessairement à l'effet observé dans le contexte des soins (où une autre posologie d'insuline glargine peut être utilisée).
Une analyse du principal critère d'évaluation (taux d'HbA_{1c}) a été faite pour évaluer la supériorité une fois que la non-infériorité (limite de 0,3 %) a été établie.
Estimation faite à l'aide d'un modèle ANCOVA; facteurs fixes : traitement et région; covariable : réponse au départ. Imputation multiple (selon l'approche « appel à la référence ») de l'effet thérapeutique chez les sujets dont les données à la semaine 26 sont manquantes.
Les patients chez qui le taux d'HbA_{1c} à la semaine 26 était manquant ont été considérés comme des non-répondeurs. Chez 10,1 % des sujets du groupe XULTOPHY® et 4,7 % des sujets du groupe recevant l'insuline glargine, le taux d'HbA_{1c} était manquant à la semaine 26.
***** L'hypoglycémie confirmée est définie comme une hypoglycémie grave (épisode nécessitant l'aide d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie plasmatique < 3,1 mmol/L sans égard aux symptômes).



IDégLira = Xultophy®, IGlar = insuline glargine

Figure 5 : Taux d'HbA_{1c} (%) par semaine de traitement chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par l'insuline glargine (étude 3952, DUAL V)

Étude 3912 (DUAL II)
Passage d'une insuline basale à XULTOPHY®

L'efficacité et l'innocuité de XULTOPHY® comparativement à celles de l'insuline dégludec (tous deux administrés une fois par jour et ajoutés à la metformine) ont été étudiées lors d'une étude de 26 semaines, randomisée, à double insu et visant à traiter en vue d'atteindre la valeur cible. L'étude a été menée chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie est mal maîtrisée par une insuline basale (20 à 40 unités) et la metformine prise seule ou en association avec une sulfonylurée/un glinide. Le traitement par l'insuline basale et la sulfonylurée/le glinide a été arrêté au moment de la randomisation. La dose initiale de XULTOPHY® et d'insuline dégludec était de 16 unités (16 unités d'insuline dégludec/0,6 mg de liraglutide) et de 16 unités une fois par jour, respectivement. La dose a été ajustée deux fois par semaine et de la même façon pour les deux produits, conformément aux directives du Tableau 9 présenté plus haut. Les patients ne pouvaient pas augmenter leur dose de plus de 4 unités par semaine; la dose maximale permise était de 50 unités pour XULTOPHY® et de 50 unités pour l'insuline dégludec. La valeur cible de glycémie plasmatique à jeun a été atteinte chez 24,0 % des patients randomisés pour recevoir l'insuline dégludec et chez 31,6 % des patients randomisés pour recevoir XULTOPHY® à la semaine 26. Une analyse du principal critère d'évaluation (variation du taux d'HbA_{1c}) a été faite pour évaluer la supériorité de XULTOPHY® par rapport à l'insuline dégludec.

Le traitement par XULTOPHY® a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} à la semaine 26 par rapport au départ, comparativement à l'insuline dégludec (Tableau 15). L'étude a été conçue pour montrer l'effet du composant « liraglutide » sur la diminution de la glycémie. L'algorithme posologique de l'insuline dégludec a été choisi pour isoler l'effet du composant « GLP-1 ». À la fin de l'étude, les doses d'insuline dégludec étaient comparables entre les groupes de traitement. La dose finale moyenne de XULTOPHY® et d'insuline dégludec était de 45 unités (pour XULTOPHY® : 45 unités d'insuline dégludec/1,6 mg de liraglutide). La différence relative à l'effet hypoglycémiant observé dans l'étude ne correspond peut-être pas à l'effet observé dans le contexte des soins (où la posologie de l'insuline dégludec peut différer de celle utilisée dans l'étude).

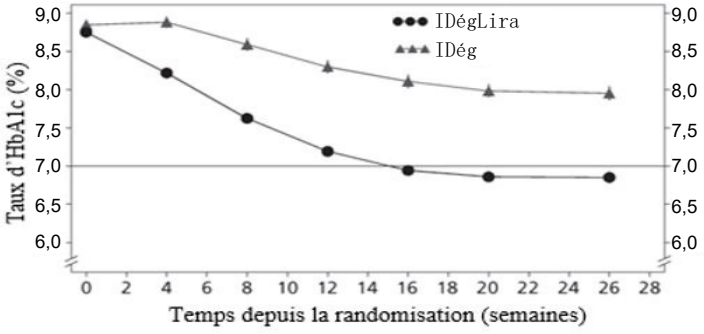
Tableau 11 : Résultats provenant d'une étude de 26 semaines sur XULTOPHY® chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par une insuline basale (étude 3912, DUAL II)

	Traitement antérieur par une insuline basale	
	XULTOPHY®	**Insuline dégludec Dose maximale de 50 unités**
N	199	199
HbA_{1c} (%) Départ → Fin de l'étude Variation de la moyenne des moindres carrés[#] *Différence estimée [IC à 95 %][#]* *Valeur p pour la supériorité*	 8,7 → 6,9 -1,96	 8,8 → 8,0 -0,97 *-0,99[A] [-1,20; -0,78]* *p* < 0,001
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %[##]	57,3 %	22,6 %
GPJ (mmol/L) Départ → Fin de l'étude Variation de la moyenne des moindres carrés[#]	 9,7 → 6,2 -3,52	 9,6 → 7,0 -2,93

[A] Supériorité confirmée de XULTOPHY® par rapport à l'insuline dégludec. L'étude a été conçue pour montrer l'effet du composant « liraglutide » sur la diminution de la glycémie. L'algorithme posologique de l'insuline dégludec a été choisi pour isoler l'effet du composant « GLP-1 ». À la fin de l'étude, les doses d'insuline dégludec étaient comparables entre les groupes de traitement. La dose finale moyenne de XULTOPHY et d'insuline dégludec était de 45 unités (pour XULTOPHY : 45 unités d'insuline dégludec/1,6 mg de liraglutide). La différence relative à l'effet hypoglycémiant observé dans l'étude ne correspond peut-être pas à l'effet observé dans le contexte des soins (où une autre posologie d'insuline dégludec peut être utilisée).

Estimation faite à l'aide d'une approche ANCOVA; facteurs fixes : traitement, pays et traitement antidiabétique antérieur; covariable : réponse au départ. Imputation multiple (selon l'approche « appel à la référence ») de l'effet thérapeutique chez les sujets dont les données à la semaine 26 sont manquantes.

Les patients chez qui le taux d'HbA_{1c} à la semaine 26 était manquant ont été considérés comme des non-répondeurs. Chez 11,1 % des sujets du groupe XULTOPHY® et 13,1 % des sujets du groupe recevant l'insuline dégludec, le taux d'HbA_{1c} était manquant à la semaine 26.



IDégLira = Xultophy®, IDég = insuline dégludec

Figure 6 : Taux d'HbA_{1c} moyen (%) par semaine de traitement chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie est mal maîtrisée par une insuline basale (étude 3912, DUAL II)

Études sur les résultats cardiovasculaires observés chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse recevant du liraglutide à 1,8 mg et l'insuline dégludec

Les effets de XULTOPHY® sur le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse n'ont pas été établis. Les études ci-dessous ont été réalisées sur le liraglutide à 1,8 mg et l'insuline dégludec, pris individuellement.

Victoza® (liraglutide à 1,8 mg)
L'étude LEADER a inclus un total de 9 340 patients atteints d'un diabète de type 2 mal maîtrisé et d'une maladie cardiovasculaire, répartis pour recevoir soit du liraglutide à 1,8 mg soit un placebo. Chaque patient a reçu une dose uniquotidienne par voie sous-cutanée en plus des traitements constituant la norme de soins pour le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, pendant un suivi médian de 3,5 ans.

Les patients admissibles à l'étude étaient âgés de 50 ans ou plus et présentaient une maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou artérielle périphérique établie et stable, une maladie rénale chronique, ou une insuffisance cardiaque chronique (80 % des patients), ou étaient âgés d'au moins 60 ans et présentaient d'autres facteurs de risque spécifiés de maladies cardiovasculaires (20 % des patients). La composition de la population était la suivante : 64 % étaient des hommes; 78 % étaient de race blanche; 10 % étaient d'origine asiatique; 8 % étaient de race noire; et un total de 12 % étaient d'origine latino ou hispanique. La durée moyenne du diabète de type 2 était de 13 ans, le taux d'HbA_{1c} moyen était de 8,7 % et l'IMC moyen était de 33 kg/m^2; le DFGe moyen au départ était de 79 mL/min/1,73 m^2.

Au total, 96,8 % des patients ont terminé l'étude et le statut vital était disponible pour 99,7 % de la population. Le critère d'évaluation principal était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ECIM), défini comme un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non mortel ou un accident vasculaire cérébral non mortel. Aucune augmentation du risque d'ECIM n'a été observée avec le liraglutide à 1,8 mg. Le nombre total d'événements du principal critère d'évaluation (ECIM) s'est élevé à 1 302 (608 [13,0 %] avec le liraglutide à 1,8 mg et 694 [14,9 %] avec le placebo).

Tresiba® (insuline dégludec injectable)
L'étude DEVOTE a inclus un total de 7 637 patients atteints d'un diabète de type 2 mal maîtrisé et d'une maladie cardiovasculaire, répartis pour recevoir soit l'insuline dégludec soit l'insuline glargine U-100. Chaque patient a reçu une dose uniquotidienne par voie sous-cutanée en plus des traitements constituant la norme de soins pour le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, pendant un suivi médian de 2 ans.

Les patients admissibles à l'étude étaient âgés de 50 ans ou plus et présentaient une maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou artérielle périphérique établie et stable, une maladie rénale chronique, ou une insuffisance cardiaque chronique (85 % des patients), ou étaient âgés d'au moins 60 ans et présentaient d'autres facteurs de risque spécifiés de maladies cardiovasculaires (15 % des patients). La composition de la population était la suivante : 63 % étaient des hommes; 76 % étaient de race blanche; 11 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine; 10 % étaient d'origine asiatique; et 15 % de la population étaient d'origine hispanique ou latino. Le taux d'HbA_{1c} moyen était de 8,4 % et l'IMC moyen était de 33,6 kg/m^2. Le DFGe initial moyen était de 68 mL/min/1,73 m^2.

Au total, 98 % des patients ont terminé l'étude et le statut vital était connu chez 99 % de la population à la fin de l'étude. Le critère d'évaluation principal était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ECIM), défini comme un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non mortel ou un accident vasculaire cérébral non mortel. Aucune augmentation du risque d'ECIM n'a été observée avec l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine U-100. Le nombre total d'événements du principal critère d'évaluation (ECIM) s'est élevé à 681 (325 [8,5 %] avec l'insuline dégludec et 356 [9,3 %] avec l'insuline glargine).

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Insuline dégludec/liraglutide
Le programme de développement non clinique axé sur l'association insuline dégludec/liraglutide comprenait une étude pivot de toxicité, menée pendant 90 jours chez une seule espèce pertinente (rats Wistar). Dans cette étude, le produit d'association utilisé avait le même rapport fixe que celui de la préparation clinique. La tolérance locale a été évaluée chez des lapins.

Les données non cliniques sur l'innocuité ne révèlent aucun autre problème d'innocuité pour l'humain selon l'étude de toxicité de 90 jours, menée chez des rats qui ont reçu par voie sous-cutanée de l'insuline dégludec et du liraglutide tous les jours. Aucun nouvel effet toxique n'a été observé avec le produit d'association à rapport fixe évalué. Les effets observés étaient attribuables aux effets pharmacologiques de l'insuline dégludec ou du liraglutide notés antérieurement chez les rats (p. ex. baisse de la glycémie plasmatique et du poids corporel, respectivement, par rapport au témoin). La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 20 nmol (insuline dégludec) et de 32 nmol (liraglutide) par kg de poids corporel par jour; il s'agissait de la plus forte dose évaluée (2,1 fois l'ASC humaine estimée pour l'insuline dégludec et 3,3 fois celle pour le liraglutide). Les réactions tissulaires locales, observées après une injection unique par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse chez des lapins, étaient attribuables à la procédure d'injection ou à l'excipient.

Aucune étude visant à évaluer la carcinogenèse, la génotoxicité ou la toxicité sur le développement et la reproduction n'a été menée avec l'association insuline dégludec/liraglutide. Les données suivantes reposent sur des études réalisées avec l'insuline dégludec et le liraglutide pris individuellement.

Insuline dégludec
Aucune étude de carcinogénicité standard de 2 ans n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le potentiel carcinogène de l'insuline dégludec. Dans le cadre d'une étude de 52 semaines, on a administré par voie sous-cutanée de l'insuline dégludec à 3,3, 6,7 et 10 unités/kg/jour à des rats, ce qui correspond à 5 fois l'exposition humaine (ASC) par rapport à une dose humaine sous-cutanée de 0,75 unité/kg/jour. La dose d'insuline humaine était fixée à 6,7 unités/kg/jour en tant que comparateur. Aucune hausse liée au traitement n'a été observée quant à la fréquence d'hyperplasie, de tumeurs bénignes ou de tumeurs malignes dans les glandes mammaires des rates sous insuline dégludec; aucun changement lié au traitement n'a été observé sur le plan de la prolifération des cellules de glandes mammaires. Dans l'ensemble, aucun changement lié au traitement n'a été noté quant à la fréquence de lésions

hyperplasiques ou néoplasiques chez les animaux sous insuline dégludec, comparativement à ceux sous excipient ou insuline humaine.

L'évaluation de la génotoxicité de l'insuline dégludec n'a pas été réalisée.

L'insuline dégludec est composée d'insuline humaine desB30, de glutamate et d'acide 1,16-hexadécanedioïque. Aucun des composants individuels n'a un potentiel mutagène.

Dans le cadre d'études de toxicité sur le développement, les rates ont reçu par voie sous-cutanée de l'insuline dégludec et de l'insuline humaine avant l'accouplement et tout au long de la gestation jusqu'au sevrage, tandis que les lapines ont été exposées durant l'organogenèse. Les effets de l'insuline dégludec concordaient avec ceux de l'insuline humaine; en effet, les deux insulines ont entraîné des pertes pré-implantation et post-implantation, ainsi que des variations et malformations squelettiques chez les rats à une dose d'insuline dégludec de 21 unités/kg/jour (environ 5 fois l'exposition humaine [ASC] à une dose humaine sous-cutanée de 0,75 unité/kg/jour) et chez les lapins à une dose de 3,3 unités/kg/jour (environ 10 fois l'exposition humaine [ASC]). Les effets étaient probablement secondaires à l'hypoglycémie maternelle, car des effets similaires ont été observés après un épisode d'hypoglycémie provoquée par l'insuline humaine chez les animaux non diabétiques.

Dans le cadre d'une étude combinée sur la fertilité et le développement embryofœtal chez les rats, l'administration sous-cutanée d'insuline dégludec (jusqu'à 21 unités/kg/jour; environ 5 fois l'exposition humaine [ASC]) n'avait aucun effet sur la capacité d'accouplement ou la fertilité chez les mâles ou les femelles.

Cancérogénicité

Liraglutide

Une étude de carcinogénicité de 104 semaines a été menée chez des souris mâles et femelles, à des doses de 0,03, 0,2, 1,0 et 3,0 mg/kg/jour administrées par injection sous-cutanée en bolus. Les expositions systémiques aux doses de 0,03, 0,2, 1 et 3 mg/kg/jour étaient respectivement 0,2, 1,8, 10,0 et 45,0 fois l'exposition humaine à la DMRH (dose maximale recommandée chez l'humain) de 1,8 mg/jour selon la comparaison des ASC_{0-24} plasmatiques. Le traitement a entraîné une fréquence accrue d'hyperplasie focale des cellules C chez les mâles et les femelles recevant les doses de 1,0 et 3,0 mg/kg/jour, et chez les femelles recevant la dose de 0,2 mg/kg/jour. Les taux de fréquence d'hyperplasie focale des cellules C dans les groupes recevant les doses de 0, 0,03, 0,2, 1,0 et 3,0 mg/kg/jour étaient de 0 %, 0 %, 1,5 %, 16,4 % et 38,0 % chez les mâles et de 0 %, 0 %, 10,4 %, 10,5 % et 33,3 % chez les femelles, respectivement. Le nombre de cas d'adénomes bénins des cellules C de la thyroïde a augmenté proportionnellement à la dose dans les groupes recevant les doses de 1,0 et 3,0 mg/kg/jour, à des fréquences de 13 % et 19 % chez les mâles, et de 6 % et 20 % chez les femelles, respectivement. Aucun adénome des cellules C n'est survenu dans les groupes témoins ou dans les groupes recevant les doses de 0,03 et 0,2 mg/kg/jour. Des carcinomes malins des cellules C liés au traitement sont survenus chez 3 % des femelles du groupe recevant la dose de 3,0 mg/kg/jour. Les tumeurs des cellules C de la thyroïde sont rarement observées lors des épreuves de carcinogénicité chez la souris. Le nombre de cas de fibrosarcomes sur la peau et le tissu sous-cutané du dos (la surface du corps utilisée pour l'injection des médicaments) a augmenté proportionnellement à la dose chez des mâles du groupe recevant la dose de 3 mg/kg/jour. Ces fibrosarcomes étaient attribuables à la forte concentration locale de médicament à proximité du point d'injection. La concentration de

liraglutide dans la préparation clinique (6 mg/mL) est 10 fois supérieure à celle de la préparation qu'on utilise pour administrer 3 mg/kg/jour de liraglutide à des souris dans l'étude de carcinogénicité (0,6 mg/mL). La DSENO pour cette étude est de 0,03 mg/kg/jour.

Une étude de carcinogénicité de 104 semaines a été menée chez des rats mâles et femelles, à des doses de 0,075, 0,25 et 0,75 mg/kg/jour administrées par injection sous-cutanée en bolus. D'après une comparaison des ASC_{0-24} plasmatiques, ces doses ont entraîné des expositions équivalant à 0,5 fois, 2,2 fois et 7,6 fois l'exposition humaine à la DMRH, respectivement. Dans les groupes recevant les doses de 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, une augmentation liée au traitement a été observée quant à la fréquence et à la gravité des cas d'hyperplasie focale des cellules C. Les taux de fréquence d'hyperplasie focale des cellules C dans les groupes recevant les doses de 0, 0,075, 0,25 et 0,75 mg/kg/jour étaient de 22 %, 29 %, 40 % et 48 % chez les mâles, et de 28 %, 29 %, 55 % et 48 % chez les femelles, respectivement. De plus, une augmentation liée au traitement a été observée dans le nombre de cas d'adénomes bénins des cellules C de la thyroïde chez les mâles des groupes recevant les doses de 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, et chez les femelles de tous les groupes traités. Les taux de fréquence d'adénomes des cellules C de la thyroïde dans les groupes recevant les doses de 0, 0,075, 0,25 et 0,75 mg/kg/jour étaient de 12 %, 16 %, 42 % et 46 % chez les mâles, et de 10 %, 27 %, 33 % et 56 % chez les femelles, respectivement. Une augmentation liée au traitement a été observée dans le nombre de cas de carcinomes malins des cellules C de la thyroïde chez les mâles de tous les groupes sous liraglutide, et chez les femelles recevant les doses de 0,25 et 0,75 mg/kg/jour. Les taux de fréquence de carcinomes des cellules C de la thyroïde dans les groupes recevant les doses de 0, 0,075, 0,25 et 0,75 mg/kg/jour étaient de 2 %, 8 %, 6 % et 14 % chez les mâles, et de 0 %, 0 %, 4 % et 6 % chez les femelles, respectivement. Les carcinomes des cellules C de la thyroïde sont rarement observés lors des épreuves de carcinogénicité chez le rat. D'après les résultats sur les effets indésirables liés au liraglutide à toutes les doses évaluées, une DSENO n'a pas pu être déterminée pour cette étude.

La pertinence pour l'humain des cas de tumeurs des cellules C de la thyroïde (observés chez les rats et les souris) est inconnue et n'a pas pu être déterminée selon les résultats des études non cliniques (voir 7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et mutagenèse; Encadré sur les mises en garde et précautions).

Génotoxicité

Le liraglutide ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène avec ou sans activation métabolique dans le cadre des examens suivants : test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains, et test du micronoyau *in vivo* réalisé chez le rat.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans le cadre d'une étude de toxicité sur la fertilité et le développement embryofœtal chez le rat, du liraglutide à 0,1, 0,25 et 1,0 mg/kg/jour a été administré à des rats par voie sous-cutanée. Les mâles ont été traités au cours des 4 semaines avant et pendant l'accouplement; les femelles ont été traitées 2 semaines avant et pendant l'accouplement jusqu'au 17^{e} jour de gestation. Aucun effet indésirable direct sur la fertilité des mâles n'a été observé jusqu'aux doses maximales évaluées. D'après l'ASC plasmatique, ces doses ont entraîné une exposition systémique équivalant à 11 fois l'exposition humaine à la DMRH. Le gain de poids pondéral et la consommation d'aliments ont été réduits de façon transitoire à toutes les doses. À la dose de

1,0 mg/kg/jour, il y avait une fréquence accrue de décès embryonnaires précoces et un nombre accru de fœtus et de petits avec épaississement minimal des côtes. La DSENO/DSEO fœtale a été établie à 0,25 mg/kg/jour.

Dans une étude sur le développement chez le lapin, les femelles gravides ont reçu par voie sous-cutanée du liraglutide à des doses de 0,01, 0,025 et 0,05 mg/kg/jour entre les jours 6 et 18 de la gestation, inclusivement. À toutes les doses, les expositions systémiques estimées étaient inférieures à l'exposition humaine à la DMRH, selon l'ASC plasmatique. Le poids fœtal a diminué et la fréquence d'anomalies majeures totales du fœtus a augmenté à toutes les doses évaluées. Des cas uniques de microphtalmie ont été notés à toutes les doses. Comme la microphtalmie est une malformation très rare qui n'a pas été observée dans le groupe témoin ou dans les groupes témoins historiques, ce résultat est considéré comme lié au traitement. De plus, on a noté une fréquence fœtale accrue des os pariétaux connectés dans le groupe recevant la dose élevée, et un cas unique de sternum divisé dans les groupes recevant les doses de 0,025 et 0,05 mg/kg/jour. La possibilité que ces événements soient non liés au traitement ne pouvait pas être exclue. Les anomalies mineures qu'on juge liées au traitement étaient les suivantes : une fréquence accrue de liaison/fusion entre les os jugaux et le maxillaire à toutes les doses, et une fréquence accrue de vésicule biliaire bilobée/bifurquée aux doses de 0,025 et 0,50 mg/kg/jour. Les résultats notés ont dépassé le taux de fréquence noté dans les groupes témoins historiques et concomitants. Selon ces données, une DSEO/DSENO pour la toxicité embryofœtale ne pouvait pas être déterminée. Le liraglutide est considéré comme un tératogène possible chez les lapins en raison de la fréquence accrue d'anomalies majeures observées à toutes les doses évaluées.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, les rates gravides ont reçu par voie sous-cutanée des doses de 0,1, 0,25 et 1,0 mg/kg/jour de liraglutide dès le jour 6 de la gestation jusqu'au sevrage ou à la fin de l'allaitement au jour 24. Les expositions systémiques estimées étaient 0,8, 3 et 11 fois l'exposition humaine, respectivement, selon l'ASC plasmatique. Une diminution du gain de poids corporel/une perte de poids et une baisse de la consommation d'aliments ont été observées dans tous les groupes traités; ces événements étaient évidents surtout durant les 3 premiers jours de l'administration. À la dose de 1,0 mg/kg/jour, après la perte de poids initiale, la différence dans le poids absolu (par rapport aux témoins) n'a pas été récupérée avant la fin de la gestation. Des effets moindres ont été notés aux doses moins élevées. De plus, une diminution du gain de poids était évidente chez les femelles F0 qui avaient reçu 1,0 mg/kg/jour entre les jours 1 et 14 de l'allaitement. La taille des petits et le taux de survie étaient similaires dans tous les groupes, mais une diminution du gain de poids était évidente chez les petits F1 avant le sevrage à toutes les doses. Une diminution du poids corporel des petits F1 a persisté durant la période de post-sevrage; toutefois, une réduction du gain de poids a été observée seulement à la dose de 1,0 mg/kg/jour chez les mâles, ainsi que les femelles durant la période d'allaitement. Il n'y avait aucun effet apparent lié au traitement sur le développement, le comportement, la physiologie ou le fonctionnement reproducteur des animaux F1, sauf une légère réduction du poids corporel des petits F2 à la dose de 1,0 mg/kg/jour.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrXULTOPHY®
insuline dégludec + liraglutide injection
(Xul-to-fi)

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra XULTOPHY®. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de XULTOPHY®, adressez-vous à un professionnel de la santé

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline, y compris de XULTOPHY®.
- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma ou la mort.
- Il faut surveiller la glycémie de tous les patients atteints de diabète.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose doive être ajustée.
- N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine.
- N'utilisez jamais XULTOPHY® avec des pompes à perfusion d'insuline.
- N'utilisez XULTOPHY® que si la solution a une apparence limpide et incolore.
- XULTOPHY® ne doit pas être mélangé avec une autre insuline.
- Risque possible de tumeurs thyroïdiennes, parfois cancéreuses.
- Lors d'essais effectués sur le médicament dans le cadre d'études de longue durée, le liraglutide (l'un des ingrédients de XULTOPHY®) a été administré à des rats et à des souris. Lors de ces études, le liraglutide a causé l'apparition de tumeurs médullaires de la thyroïde, dont certaines étaient cancéreuses, chez des rats et des souris. On ne sait pas si le liraglutide est à l'origine de tumeurs thyroïdiennes ou d'un type de cancer de la thyroïde appelé cancer médullaire de la thyroïde chez l'humain. L'apparition d'un cancer médullaire de la thyroïde est rare chez l'humain, mais il s'agit d'un cancer grave et parfois fatal.
- Si vous présentez des tumeurs de la thyroïde, il est possible que vous ayez à subir une intervention chirurgicale pour les enlever. Si vous avez des préoccupations à l'égard des risques associés à l'utilisation du liraglutide, vous devriez en discuter avec votre médecin.

À quoi sert XULTOPHY® :

XULTOPHY® est utilisé avec des médicaments oraux pour le diabète pour améliorer la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les patients adultes atteints de diabète sucré de type 2. Vous êtes atteint de diabète parce que votre organisme :

- ne produit pas suffisamment d'insuline pour maîtriser votre glycémie; ou
- est incapable d'utiliser l'insuline correctement.

XULTOPHY® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 (auparavant appelé diabète insulinodépendant ou DID) ni pour le traitement de l'acidocétose diabétique (augmentation de la concentration de cétones dans le sang ou l'urine).

Comment fonctionne XULTOPHY® :

XULTOPHY® contient deux substances actives qui aident votre organisme à maîtriser votre glycémie :

- L'insuline dégludec – une insuline basale à action prolongée qui réduit votre glycémie et
- Le liraglutide – un « agoniste du récepteur du GLP-1 » qui aide votre organisme à produire davantage d'insuline pendant les repas et à diminuer la quantité de sucre produit par votre organisme.

XULTOPHY® et médicaments oraux pour le diabète
XULTOPHY® est utilisé avec des médicaments oraux pour le diabète (comme la metformine, la pioglitazone, les sulfonylurées ou les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 [SGLT2]). Il est prescrit lorsque ces médicaments (utilisés seuls ou avec un traitement par agoniste du GLP-1 ou insuline basale) ne suffisent pas à maîtriser votre glycémie.

Si vous utilisez un agoniste du récepteur du GLP-1
Vous devez cesser votre traitement par un agoniste du récepteur du GLP-1 avant de commencer à prendre XULTOPHY®.

Si vous utilisez une insuline basale
Vous devez cesser votre traitement par une insuline basale avant de commencer à prendre XULTOPHY®.

Les ingrédients de XULTOPHY® sont :

Ingrédients médicinaux : Les substances actives sont l'insuline dégludec et le liraglutide. Chaque mL de solution contient 100 unités d'insuline dégludec et 3,6 mg de liraglutide. Chaque stylo prérempli (3 mL) non utilisé contient 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide.

Ingrédients non médicinaux : acétate de zinc, acide chlorhydrique, eau pour injection, glycérol, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et phénol.

XULTOPHY® se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

XULTOPHY® se présente sous la forme d'une solution injectable stérile, limpide et incolore dans un stylo injecteur prérempli de 3 mL, jetable et destiné à un seul patient.

Le stylo prérempli peut fournir de 1 à 50 unités en une seule injection par incréments de 1 unité.

On recommande d'utiliser le stylo prérempli avec les aiguilles NovoFine® d'une longueur maximale de 8 mm et d'un calibre aussi petit que 32G.

N'utilisez pas XULTOPHY® dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'insuline dégludec ou au liraglutide, ou à tout autre ingrédient que contient ce médicament. Consultez la section « *Les ingrédients de XULTOPHY® sont* »;
- vous pensez que votre taux de sucre est trop bas (ce qu'on appelle « hypoglycémie »);
- vous-même ou un membre de votre famille avez déjà été atteint d'un cancer médullaire de la thyroïde;
- vous souffrez d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Par mesure de précaution :

- Ayez toujours avec vous un stylo XULTOPHY® de rechange et de nouvelles aiguilles, au cas où vous les perdriez ou les endommageriez.
- Transportez toujours avec vous un objet indiquant que vous êtes atteint de diabète.
- Ayez toujours avec vous des produits contenant du sucre. Consultez la section « *Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)* ».

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser XULTOPHY®, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Vous-même ou un membre de votre famille souffrez ou avez déjà souffert d'un carcinome médullaire de la thyroïde, ou vous souffrez d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2.
- Votre fréquence cardiaque est élevée (pouls rapide).
- Vous souffrez d'un blocage cardiaque.
- Vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, telle que l'angine, des troubles du rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque congestive; ou vous avez déjà été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque).
- Vous souffrez ou avez déjà souffert de problèmes rénaux, du foie ou du pancréas.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous allaitez ou prévoyez allaiter.
- Vous avez des troubles oculaires (problèmes aux yeux). Des améliorations rapides de la maîtrise de votre glycémie peuvent aggraver des troubles oculaires liés au diabète durant une courte période. Les améliorations à long terme de la maîtrise de la glycémie peuvent atténuer les troubles oculaires.
- Vous avez ou avez eu une maladie de la thyroïde.

- Si vous prenez aussi une sulfonylurée (comme le glimépiride ou le glibenclamide), votre médecin pourrait vous demander de réduire votre dose de sulfonylurée en fonction de votre glycémie.
- L'utilisation de XULTOPHY® n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin ou chez les patients qui présentent un retard de la vidange gastrique (gastroparésie diabétique).
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière). Vos besoins en insuline pourraient changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.
- Vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline que d'habitude.
- Vous faites plus d'exercice que d'habitude ou voulez changer votre alimentation.
- Vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline.
- Vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Consultez votre médecin si vous prévoyez un tel voyage.
- Vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou des machines, auxquels cas vous devez porter attention aux symptômes d'hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité de vous concentrer et de réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Ne conduisez jamais un véhicule et n'utilisez jamais de machines si les symptômes précurseurs d'une hypoglycémie se manifestent.
- Vous êtes atteint de diabète de type 1.
- Vous avez déjà souffert d'acidocétose diabétique (augmentation de la concentration de cétones dans le sang ou l'urine).
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux (digestifs).

Portez une attention toute particulière aux cas suivants lorsque vous utilisez XULTOPHY® :
- Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) – si votre glycémie est faible, suivez les conseils figurant à la section « *Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)* ».
- Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) – si votre glycémie est élevée, suivez les conseils figurant à la section « *Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang)* ».

Autres mises en garde :

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de XULTOPHY® dans le pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de XULTOPHY® pour toute la durée du séjour.

Les thiazolidinédiones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'insuffisance cardiaque et d'œdème. Avisez votre médecin dès que vous présentez une enflure localisée (œdème) ou les signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement inhabituel.

Une amélioration rapide de la maîtrise de la glycémie peut causer une aggravation temporaire des troubles oculaires liés au diabète.

Vérifiez toujours l'étiquette du stylo avant de vous injecter le médicament pour être sûr d'utiliser le bon stylo.

Ne transférez pas la solution XULTOPHY® d'un stylo dans une seringue, car les graduations sur la seringue d'insuline ne permettent pas de mesurer la dose correctement; une dose inadéquate peut entraîner un surdosage et une hypoglycémie grave.

Ne prêtez votre stylo XULTOPHY® à personne, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne. Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Aliments ou liquides pénétrant dans les poumons pendant une anesthésie ou une sédation

- Certains patients prenant des médicaments comme XULTOPHY® ont présenté des problèmes pendant qu'ils étaient sous anesthésie générale ou sédation lorsque des aliments ou des liquides présents dans leur estomac sont remontés dans les poumons.
- Informez votre professionnel de la santé que vous prenez XULTOPHY® avant de subir une intervention exigeant une anesthésie générale ou une sédation.

Si vous souffrez de maux d'estomac intenses qui ne disparaissent pas, informez-en votre médecin, car ce pourrait être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite aiguë).

Une déshydratation (perte de liquide du corps) peut survenir en cas de nausées ou de vomissements ou si vous avez la diarrhée. Il est important de boire beaucoup de liquide pour enrayer la déshydratation.

Changements cutanés au point d'injection

Il faut assurer la rotation des points d'injection pour contribuer à prévenir les changements au tissu adipeux sous-cutané, comme l'épaississement de la peau, l'amincissement de la peau ou les bosses sous la peau. L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, ou est amincie ou épaissie. Informez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au point d'injection. Avisez votre médecin si vous faites actuellement des injections dans ces régions touchées avant de commencer à faire des injections dans une région différente. Votre médecin pourrait vous dire de surveiller plus étroitement votre glycémie et d'ajuster votre dose d'insuline ou de vos autres médicaments antidiabétiques.

Appareil cardiovasculaire

XULTOPHY® peut augmenter la fréquence cardiaque et provoquer des modifications appelées allongement de l'intervalle PR, détectées par les tracés d'électrocardiogramme (ECG). Une augmentation de la fréquence cardiaque et une accélération du pouls signifient la même chose. Ces modifications du rythme cardiaque sont plus probables en cas de maladie cardiaque ou de prise de certains autres médicaments. Il est important de suivre les conseils de votre médecin concernant la dose de XULTOPHY® ou les examens spécifiques dont vous pourriez avoir besoin. Consultez la section *« Effets secondaires possibles de l'utilisation de XULTOPHY® »*.

Conduite automobile et utilisation de machines
Une glycémie faible ou élevée peut avoir une incidence sur votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Si votre glycémie est faible ou élevée, votre capacité à vous concentrer ou à réagir pourrait être perturbée. Cela pourrait être dangereux pour vous ou pour les autres. Ne conduisez pas si vous vous sentez étourdi.
Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire dans les cas suivants :

- Vous présentez souvent une faible glycémie.
- Vous avez de la difficulté à reconnaître une faible glycémie.

Enfants et adolescents
Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou aux adolescents. On ne dispose d'aucune expérience sur XULTOPHY® chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Certains médicaments ont une incidence sur votre glycémie, ce qui pourrait vouloir dire qu'il faut modifier votre dose de XULTOPHY®. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre traitement. En particulier, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Votre glycémie pourrait chuter si vous prenez les médicaments suivants :

- autres médicaments contre le diabète (comprimés ou injections);
- sulfamides (antibiotiques utilisés pour traiter les infections);
- stéroïdes anabolisants (dont l'utilisation est semblable à celle de la testostérone);
- bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension). Ils pourraient masquer les signes précurseurs d'une hypoglycémie (consultez la section *« Signes précurseurs d'une hypoglycémie – ces signes peuvent survenir soudainement »*);
- acide acétylsalicylique (et médicaments appelés « salicylés ») – pour soulager la douleur et une fièvre légère;
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression);
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et/ou des troubles cardiaques, par exemple : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, disopyramide;
- un médicament à base de sulfonylurée (comme le glibenclamide et le glimépiride). La raison en est que l'utilisation de XULTOPHY® de pair avec ce médicament peut abaisser votre glycémie et causer de l'hypoglycémie;
- fluoxétine;
- fibrates (médicaments utilisés pour diminuer les taux élevés de lipides dans le sang);
- médicaments utilisés pour soulager la douleur et diminuer la fièvre (p. ex. pentoxifylline, propoxyphène et salicylés);
- lorsque vous commencez à utiliser ces médicaments en même temps, votre médecin peut vous demander de baisser la dose du médicament à base de sulfonylurée;
- si vous ne savez pas si les médicaments que vous prenez contiennent une sulfonylurée, posez la question à votre médecin, à votre infirmière éducatrice en diabète ou à votre pharmacien;

- octréotide (utilisé pour traiter un trouble hormonal rare caractérisé par un excès d'hormone de croissance, l'acromégalie).

Votre glycémie pourrait augmenter si vous prenez les médicaments suivants :
- danazol (médicament agissant sur l'ovulation);
- contraceptifs oraux (pilules contraceptives);
- hormone de croissance – pour traiter de faibles taux d'hormone de croissance;
- substances sympathomimétiques (comme l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol, l'albutérol ou la terbutaline, utilisés pour traiter l'asthme);
- diurétiques (aussi appelés « pilules d'eau »), utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau;
- thiazides (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive);
- corticostéroïdes, comme la cortisone (utilisés pour traiter une inflammation);
- isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose);
- niacine et phénothiazine;
- hormones, par exemple : estrogènes et/ou progestérone (seules ou en pilules contraceptives), somatotrophine, hormones thyroïdiennes, glucagon;
- inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter les infections par le VIH);
- médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex. olanzapine, clozapine).

Pioglitazone – comprimés utilisés pour le traitement du diabète sucré de type 2. Certains patients atteints de diabète sucré de type 2 depuis longtemps et d'une maladie cardiaque ou ayant subi un accident vasculaire cérébral antérieurement, qui ont été traités par la pioglitazone et l'insuline, ont présenté une insuffisance cardiaque. Si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque comme un essoufflement inhabituel, une augmentation rapide du poids ou une enflure localisée (œdème), informez votre médecin immédiatement.

Warfarine ou autres anticoagulants – médicaments utilisés pour prévenir la coagulation du sang. Informez votre médecin si vous prenez de la warfarine ou d'autres anticoagulants, car vous pourriez avoir besoin de passer des analyses de sang plus souvent pour mesurer la viscosité (épaisseur) de votre sang (test appelé « rapport international normalisé », ou RIN).

XULTOPHY® et alcool
- Si vous consommez de l'alcool, la dose nécessaire de XULTOPHY® peut changer. Votre glycémie pourrait augmenter ou diminuer. Vous devez donc vérifier votre glycémie plus souvent.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec XULTOPHY® :

Voici une liste non exhaustive des médicaments qui peuvent accroître le risque de problèmes du rythme cardiaque si vous les prenez en même temps que XULTOPHY®. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament en association avec XULTOPHY® :

- médicaments pour le traitement de l'hypertension;
- médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque;
- médicaments pour le traitement d'une infection par le VIH;
- médicaments pour le traitement d'un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité;
- médicaments coupe-faim ou pour perdre du poids;
- décongestionnants;
- médicaments pour le traitement de l'asthme.

Comment utiliser XULTOPHY® :

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas d'incertitude, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

Votre médecin vous dira :
- Quelle quantité de XULTOPHY® vous devrez prendre chaque jour;
- Quand vous devrez vérifier votre glycémie;
- Comment ajuster la dose.

Comment manipuler XULTOPHY®
- XULTOPHY® est un stylo prérempli, muni d'un sélecteur de dose.
- XULTOPHY® est administré par « unités ». L'afficheur sur le stylo indiquera le nombre d'unités.
- Une unité contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide.
- La dose maximale quotidienne de XULTOPHY® est de 50 unités (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide).
- Lisez attentivement la section « *Directives d'utilisation* » et utilisez le stylo comme il est décrit.
- Vérifiez toujours l'étiquette du stylo avant de vous injecter le médicament pour être sûr d'utiliser le bon stylo.

Comment injecter le médicament
- Avant votre première utilisation de XULTOPHY®, votre médecin ou votre infirmière vous montrera comment injecter le médicament.
- XULTOPHY® est administré par injection sous la peau (sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle.
- Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, le haut des bras ou la partie avant de la taille (abdomen).
- Changez chaque jour d'endroit dans la région où vous effectuez les injections pour réduire le risque de formation de bosses et de dépressions (consultez la section « *Effets secondaires possibles de l'utilisation de XULTOPHY®* »).
- Des instructions détaillées sur l'utilisation sont fournies à la section « *Directives d'utilisation* ».

Ne prenez pas XULTOPHY®
- Si le stylo est endommagé ou n'a pas été conservé correctement (consultez la section « *Conservation* »).

- Si le liquide que vous voyez par la fenêtre du stylo n'est pas limpide et incolore.

Utilisation chez les patients âgés (65 ans ou plus)
XULTOPHY® peut être utilisé chez les patients âgés. Cependant, si vous êtes âgé, il se peut que vous deviez surveiller votre glycémie plus souvent. Parlez de vos changements de dose avec votre médecin.

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie
Si vous éprouvez des problèmes aux reins ou au foie, vous pourriez devoir vérifier votre glycémie plus souvent. Parlez de vos changements de dose avec votre médecin.

Si vous cessez d'utiliser XULTOPHY®
Ne cessez pas d'utiliser XULTOPHY® sans en avoir parlé d'abord à votre médecin. Si vous cessez d'utiliser XULTOPHY®, votre glycémie pourrait devenir très élevée. Lisez les conseils figurant à la section « *Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang)* ».

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

Dose habituelle :

Heure d'administration

- Utilisez XULTOPHY® une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Choisissez l'heure de la journée qui vous convient le mieux.
- Vous n'avez pas besoin de prendre XULTOPHY® avec un repas.
- Suivez toujours les conseils de votre médecin sur la dose à prendre et l'ajustement de la dose.
- Si vous souhaitez changer votre alimentation, consultez d'abord votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière, car un changement de votre régime alimentaire peut entraîner le besoin de modifier la dose de XULTOPHY®.

Surdose :

La dose maximale quotidienne de XULTOPHY® est de 50 unités (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). L'afficheur sur le stylo indiquera le nombre d'unités.

Si vous prenez une quantité de XULTOPHY® plus importante que vous ne le devriez, vous pourriez présenter une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ou vous pourriez avoir des nausées ou être pris de vomissements. Si votre glycémie devient faible, lisez les conseils figurant à la section « *Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)* ».

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de XULTOPHY®, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de XULTOPHY®, poursuivez votre schéma d'administration uniquotidienne au moment de prendre votre prochaine dose prévue. Ne prenez pas 2 doses en même temps et n'augmentez pas votre dose pour compenser la dose oubliée. Si vous oubliez de prendre XULTOPHY® pendant plus de 3 jours, communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des directives supplémentaires sur la prise de XULTOPHY® à la bonne dose et pour réduire votre risque de maux d'estomac.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de XULTOPHY® :

Comme tous les médicaments, XULTOPHY® peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes. Les effets secondaires suivants peuvent se produire avec ce médicament :

Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

Hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang) : Si votre glycémie devient faible, vous pourriez vous évanouir (devenir inconscient). Une hypoglycémie grave peut causer des lésions cérébrales et peut mettre la vie en danger. Si vous présentez des signes d'hypoglycémie, prenez immédiatement les mesures nécessaires pour augmenter votre glycémie. Lisez les conseils figurant à la section « *Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)* ».

Les autres effets secondaires comprennent les suivants :

Fréquents (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10)

- Diminution de l'appétit, nausées ou vomissements, diarrhée, constipation, indigestion (dyspepsie), inflammation du revêtement de l'estomac (gastrite), maux d'estomac, brûlures d'estomac ou ballonnement; ces effets disparaissent généralement après quelques jours ou quelques semaines.
- Réactions au point d'injection. Les signes peuvent comprendre des bleus, un saignement, une douleur, de la rougeur, de l'urticaire, une enflure ou des démangeaisons; ces effets disparaissent généralement après quelques jours. Consultez votre médecin si ces signes ne disparaissent pas après quelques semaines. Cessez d'utiliser XULTOPHY® et consultez immédiatement un médecin si les réactions deviennent graves.
- Augmentation du taux d'enzymes pancréatiques (lipase et amylase).

Peu fréquents (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 100)

- Urticaire;
- Réactions allergiques (hypersensibilité) comme une éruption cutanée, des démangeaisons et une enflure du visage;
- Déshydratation (perte de liquide du corps); il est important de boire beaucoup de liquides pour enrayer la déshydratation;
- Rots (éructation) et gaz intestinaux (flatulences);
- Éruption cutanée;
- Démangeaisons;

- Changements cutanés au point d'injection (« lipodystrophie »); il peut se produire une perte de tissu adipeux sous-cutané (« lipoatrophie ») ou un épaississement du tissu adipeux sous-cutané (« lipohypertrophie »). On peut réduire le risque de présenter ces problèmes cutanés en changeant chaque fois d'endroit pour l'injection. Si vous remarquez ces changements cutanés, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière. Si vous continuez à effectuer les injections au même endroit, ces changements pourraient s'aggraver et avoir une incidence sur la quantité de médicament absorbé;
- Augmentation de la fréquence cardiaque;
- Fatigue;
- Calculs biliaires;
- Inflammation de la vésicule biliaire;
- Altération du goût.

Fréquence inconnue (la fréquence ne peut pas être estimée d'après les données disponibles)

- Inflammation du pancréas (pancréatite);
- Enflure au niveau des bras et des jambes (œdème périphérique); au début de votre traitement, votre organisme pourrait retenir plus d'eau qu'il ne devrait, ce qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Cette réaction est généralement de courte durée;
- Réaction allergique grave (réaction anaphylactique) (fréquence inconnue : la fréquence ne peut pas être estimée d'après les données disponibles);
- Les bosses sous la peau pourraient également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, ou est amincie ou épaissie. Changez de point d'injection à chaque injection pour aider à prévenir ces changements cutanés;
- Retard dans l'évacuation de l'estomac;
- Étourdissements;
- Occlusion intestinale et iléus : affection dans laquelle l'intestin est incapable d'expulser les aliments et les déchets hors du corps (peut causer de la constipation accompagnée d'autres symptômes, comme des douleurs à l'estomac, des ballonnements, des vomissements, etc.).

Si vous présentez une réaction allergique grave à tout ingrédient que contient XULTOPHY®, cessez d'utiliser XULTOPHY® et consultez immédiatement un médecin. Les signes d'une réaction allergique grave peuvent comprendre les suivants :

- Vous avez des réactions locales (p. ex. éruption cutanée, rougeur et démangeaisons) qui se propagent à d'autres parties de votre corps.
- Vous vous sentez mal de façon soudaine et avez des sueurs.
- Vous avez de la difficulté à respirer.
- Votre rythme cardiaque devient rapide ou vous avez des étourdissements.

Effets généraux du traitement antidiabétique

Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)

Une hypoglycémie peut se produire si :

- Vous consommez de l'alcool.
- Vous faites plus d'exercice que d'habitude.
- Vous ne mangez pas assez ou sautez un repas.
- Vous utilisez une trop grande quantité de XULTOPHY®.

Signes précurseurs d'une hypoglycémie – ces signes peuvent survenir soudainement
Maux de tête, trouble de l'élocution, rythme cardiaque rapide, sueurs froides, peau pâle et froide, nausées, sensation de faim excessive, tremblements, sentiment de nervosité ou d'inquiétude, fatigue inhabituelle, faiblesse et somnolence ou confusion, difficulté à se concentrer, changements de la vision de courte durée.

Ce que vous devez faire en cas d'hypoglycémie
Prenez des comprimés de glucose ou une collation riche en glucides, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruits; apportez-en toujours avec vous au cas où.

- Mesurez votre glycémie si possible et reposez-vous. Vous devrez peut-être mesurer votre glycémie plus d'une fois, car votre glycémie pourrait ne pas s'améliorer immédiatement.
- Attendez que les signes d'hypoglycémie disparaissent ou que votre glycémie se stabilise. Prenez ensuite votre médicament comme d'habitude.

Ce que doivent faire les autres si vous perdez connaissance
Informez toutes les personnes qui vous entourent que vous êtes atteint de diabète. Expliquez-leur ce qui pourrait arriver si votre glycémie devenait faible, y compris la possibilité que vous perdiez connaissance.

Dites-leur ce qu'elles doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire :

- Vous tourner sur le côté.
- Demander immédiatement une assistance médicale.
- Ne pas vous donner de la nourriture ou une boisson, car vous pourriez vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement avec l'administration de glucagon. L'injection peut seulement être administrée par une personne à qui on a expliqué la façon de procéder.

- Si vous recevez une injection de glucagon, vous devrez prendre du sucre ou une collation riche en sucre dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne réagissez pas au glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.
- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales au fil du temps. Celles-ci peuvent être de courte ou de longue durée et peuvent même entraîner la mort.

Parlez à votre médecin si :

- Votre glycémie devient tellement faible que vous perdez connaissance.
- Vous avez pris du glucagon.
- Vous avez présenté des épisodes d'hypoglycémie à quelques reprises dernièrement.

Vous devrez peut-être modifier vos doses de XULTOPHY®, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang)

Une hyperglycémie peut se produire si :

- Vous consommez de l'alcool.
- Vous faites moins d'exercice que d'habitude.
- Vous mangez plus que d'habitude.
- Vous contractez une infection ou faites de la fièvre.
- Vous n'avez pas pris assez de XULTOPHY®, vous en prenez moins que vous devriez, vous oubliez d'en prendre ou vous cessez d'en prendre sans en avoir parlé à votre médecin.

Signes précurseurs d'une hyperglycémie – ces signes surviennent généralement graduellement
Peau rouge et sèche, sensation de fatigue ou somnolence, sécheresse buccale, haleine fruitée (odeur d'acétone), miction plus fréquente, sensation de soif, perte d'appétit, nausées ou vomissements.
Ces signes peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée « acidocétose ». Il s'agit d'un état pathologique caractérisé par une élévation de l'acidité du sang due au fait que l'organisme dégrade les lipides plutôt que le sucre. S'il n'est pas traité, cet état pourrait entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

Ce que vous devez faire en cas d'hyperglycémie

- Mesurez votre glycémie.
- Vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine.
- Demander immédiatement une assistance médicale.

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez XULTOPHY®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
COURANT Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : sentiment de confusion, convulsions ou évanouissement		√	√
Troubles gastro-intestinaux comme les nausées, les vomissements, la dyspepsie et la constipation		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Réaction au point d'injection		√	
PEU COURANT Augmentation de la fréquence cardiaque, douleur thoracique ou symptômes de troubles possibles du rythme cardiaque/étourdissements, palpitations, évanouissement ou convulsions		√	√
Changements sous la peau au point d'injection (lipodystrophie)		√	
FRÉQUENCE INCONNUE Réaction anaphylactique (réaction allergique grave) se manifestant par de la difficulté à respirer, le visage et la gorge enflés, et un rythme cardiaque rapide. Vous devez obtenir des soins médicaux immédiatement		√	√
Pancréatite/douleur abdominale (dans la région du ventre) persistante et intense qui pourrait s'étendre au dos, ainsi que des nausées accompagnées ou non de vomissements		√	√
Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)		√	√
Problèmes de rein (insuffisance rénale). Chez les personnes qui ont des problèmes de rein, la diarrhée, les nausées et les vomissements peuvent causer une déshydratation susceptible d'aggraver les problèmes de rein		√	√
Tumeur thyroïdienne/présence d'une masse dans le cou, difficulté à avaler ou à respirer ou enrouement persistant		√	
Amyloïdose cutanée : bosses sous la peau		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

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

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte (après « EXP »). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Avant l'ouverture
Conservez au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), mais éloigné de l'élément refroidissant du réfrigérateur. Ne congelez pas le produit.

Durant l'utilisation
Ne congelez pas le produit. Vous pouvez transporter XULTOPHY® avec vous et le conserver à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à 21 jours. Le produit doit être jeté 21 jours après la première ouverture.

En dehors des périodes d'utilisation, laissez toujours le capuchon sur le stylo prérempli pour le protéger de la lumière.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux d'égout ni avec les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur XULTOPHY® :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (www.novonordisk.ca) ou peut être obtenu en téléphonant à Novo Nordisk Canada Inc. au 1-800-465-4334.

Le présent feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.
Date d'approbation : 21 août 2025

XULTOPHY® et NovoFine® sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© 2025
Novo Nordisk Canada Inc.

Directives d'utilisation

Directives d'utilisation de la solution injectable XULTOPHY® à 100 unités/mL + 3,6 mg/mL

Veuillez lire attentivement les directives suivantes avant d'utiliser votre stylo prérempli XULTOPHY®.
N'utilisez pas le stylo avant que votre médecin ou votre infirmière **vous ait montré comment**.

Commencez par vérifier le stylo pour **vous assurer qu'il contient XULTOPHY® dosé à 100 unités/mL + 3,6 mg/mL,** puis regardez les illustrations ci-dessous pour vous familiariser avec les différents éléments du stylo et de l'aiguille.

Si vous êtes aveugle ou si vous avez un problème de la vue qui vous empêche de lire la dose affichée sur le stylo, ne l'utilisez pas sans aide. Demandez l'aide d'une personne qui a une bonne vue et qui sait comment utiliser le stylo prérempli XULTOPHY®.

XULTOPHY® est un médicament qui contient de l'insuline dégludec et du liraglutide. XULTOPHY® est administré par « unités ». Une unité de XULTOPHY® contient 1 unité d'insuline dégludec + 0,036 mg de liraglutide.

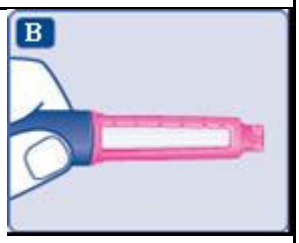
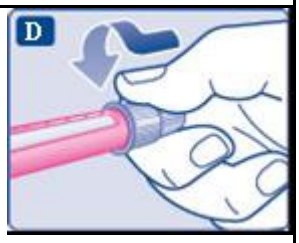
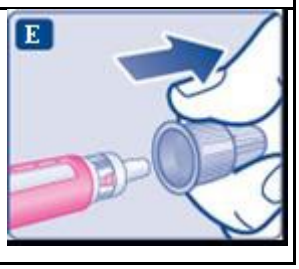
Votre stylo est un stylo prérempli, muni d'un sélecteur de dose. Il contient 3 mL de solution XULTOPHY®. Il permet d'administrer des doses :
– de 1 unité
– jusqu'à un **nombre maximal de 50 unités** (50 unités d'insuline dégludec + 1,8 mg de liraglutide)

Votre stylo administre des doses par incréments de 1 unité.
Ne procédez à aucune conversion de votre dose. Les unités sélectionnées équivalent au nombre indiqué sur l'afficheur de dose.

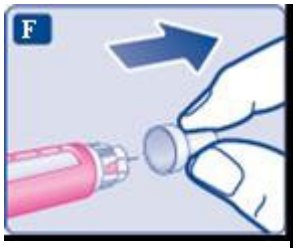
On recommande d'utiliser votre stylo avec les aiguilles jetables NovoFine® d'une longueur maximale de 8 mm et d'un calibre aussi petit que 32G. L'emballage ne contient aucune aiguille.

Renseignements importants
Portez une attention particulière à ces remarques, car elles sont importantes pour assurer l'utilisation sécuritaire du stylo.

Stylo injecteur prérempli Xultophy® et aiguille (exemple)

1 Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve • **Vérifiez le nom et l'étiquette de couleur** du stylo pour vous assurer qu'il contient XULTOPHY®. Cette précaution est particulièrement importante si vous vous injectez plus d'un type de médicament. La prise du mauvais médicament pourrait nuire à votre santé. • **Retirez le capuchon du stylo.**	
• **Assurez-vous que la solution contenue dans votre stylo est limpide** et incolore. Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si la solution est trouble, n'utilisez pas le stylo.	
• **Prenez une aiguille neuve,** et enlevez la languette de papier.	
• **Poussez l'aiguille tout droit dans le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit fixée solidement.**	
• **Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.** Vous en aurez besoin après l'injection pour retirer l'aiguille du stylo en toute sécurité.	

- **Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.** Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille.
  Il est possible qu'une goutte de solution apparaisse à la pointe de l'aiguille. Cela est normal, mais vous devez tout de même vérifier l'écoulement.
  Attendez d'être sur le point de faire l'injection **avant de fixer une aiguille neuve** au stylo.



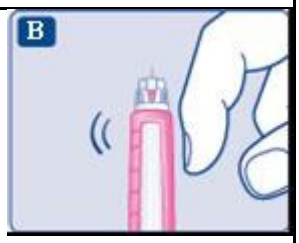
⚠ **Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection** afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection ou une dose inexacte.

⚠ **N'utilisez jamais une aiguille courbée ou endommagée.**

2 Vérification de l'écoulement

- Tournez le sélecteur de dose pour **sélectionner 2 unités.** Assurez-vous que l'afficheur de dose indique le chiffre 2.
- L'afficheur et l'indicateur de dose indiquent combien d'unités de XULTOPHY® vous sélectionnez.

- Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut.
  Tapotez délicatement la partie supérieure du stylo quelques fois pour faire remonter les bulles d'air.



- **Appuyez sur le bouton-poussoir** jusqu'à ce que l'afficheur de dose retourne à « 0 ».
  Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur.
  Une goutte de solution doit apparaître au bout de l'aiguille.

  Il est possible qu'une petite goutte reste à la pointe de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.
  Si aucune goutte n'apparaît, répétez les étapes **2A** à **2C** jusqu'à 6 fois. Si aucune goutte n'apparaît, changez l'aiguille et répétez les étapes **2A** à **2C** encore une fois.
  Si aucune goutte de solution n'apparaît, mettez ce stylo au rebut et utilisez-en un neuf.

Il faut toujours voir apparaître une goutte au bout de l'aiguille avant d'effectuer l'injection. C'est pour vous assurer que la solution peut s'écouler de l'aiguille.
Si aucune goutte n'apparaît, **aucun** médicament **ne** sera injecté, même si l'afficheur change. **En effet, l'aiguille pourrait être obstruée ou endommagée.**

Il est important de toujours vérifier l'écoulement avant d'effectuer l'injection. Si vous ne vérifiez pas l'écoulement, vous risquez d'injecter une trop petite quantité de médicament ou pas de médicament du tout. Une telle situation peut entraîner une hyperglycémie.

3 Sélection de la dose

- **Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose dont vous avez besoin.**
  L'afficheur de dose indique la dose sélectionnée en unités.

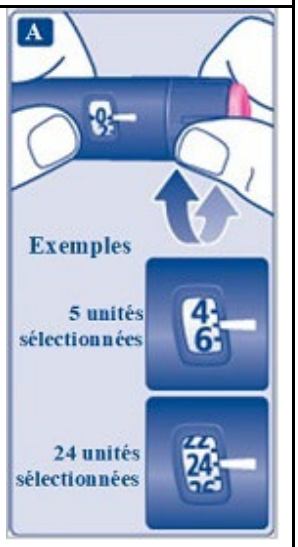
  Si vous avez sélectionné une mauvaise dose, vous pouvez la corriger en tournant le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre.

  Le stylo permet de sélectionner une dose maximale de 50 unités.

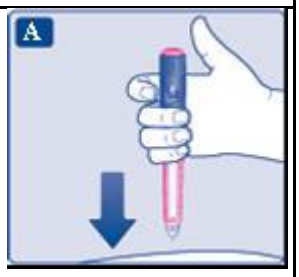
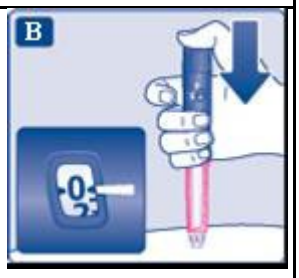
  Le sélecteur de dose change le nombre d'unités.
  Seuls l'afficheur et l'indicateur montrent le nombre d'unités sélectionné par dose.

  Vous pouvez sélectionner jusqu'à 50 unités par dose. S'il reste moins de 50 unités dans le stylo, l'afficheur de dose s'arrêtera au nombre d'unités restant.

  Le sélecteur de dose fait un « clic » différent lorsque vous le tournez vers l'avant, vers l'arrière ou que vous dépassez le nombre d'unités qui restent. Ne comptez pas les clics du stylo.



Utilisez toujours l'afficheur et l'indicateur pour voir combien d'unités vous avez sélectionnées avant d'injecter le médicament.
Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous sélectionnez et injectez la mauvaise dose, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

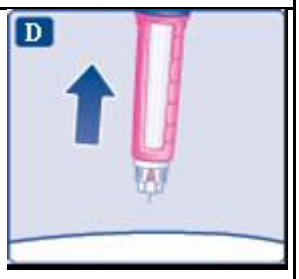
N'utilisez pas l'échelle du stylo, car elle montre seulement à peu près combien il reste de solution dans le stylo.	
Combien reste-t-il de solution? • **L'échelle du stylo** montre **à peu près** combien il reste de solution dans le stylo.	
• **Pour savoir exactement combien il en reste,** servez-vous de l'afficheur : Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que **l'afficheur s'arrête.** S'il montre 50, il reste **au moins 50** unités dans le stylo. S'il montre un nombre **inférieur à 50,** le nombre affiché correspond au nombre d'unités restant dans le stylo. Si vous avez besoin d'injecter une dose de médicament supérieure à la quantité d'unités restantes dans le stylo, vous pouvez répartir votre dose entre deux stylos. **Si vous divisez votre dose, faites bien attention de calculer correctement.** Si vous avez des doutes, utilisez un stylo neuf pour injecter toute la dose. Si vous ne divisez pas la dose correctement, vous risquez d'injecter une quantité de médicament trop élevée ou trop faible. Cette situation pourrait entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.	
4 Injection de la dose • **Insérez l'aiguille dans votre peau** comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmière. • **Assurez-vous que l'afficheur de dose est visible.** Ne le couvrez pas avec vos doigts, car un tel contact pourrait interrompre l'injection.	
• **Appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ».** Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur. Vous entendrez ou percevrez peut-être un clic.	

- **Laissez l'aiguille sous la peau après** que l'afficheur de dose soit retourné à « 0 », et **comptez lentement jusqu'à 6.**

- Si l'aiguille est enlevée plus tôt, vous verrez peut-être un jet de solution sortir de l'aiguille. Si tel est le cas, vous n'avez pas injecté toute votre dose. Vous devrez donc vérifier votre glycémie plus souvent.

- **Retirez l'aiguille de votre peau.**
  Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement. Ne frottez pas.

  Après l'injection, vous verrez peut-être une goutte de solution à la pointe de l'aiguille. Une telle situation est normale et ne change pas la dose injectée.



Regardez toujours l'afficheur pour savoir combien d'unités vous injectez.
Appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ». Si l'afficheur de dose ne retourne pas à « 0 », c'est parce que vous n'avez pas injecté la dose en entier. Une telle situation peut entraîner une hyperglycémie.

Comment savoir si l'aiguille est obstruée ou endommagée?

- Si vous appuyez continuellement sur le bouton-poussoir et que l'afficheur ne retourne pas à « 0 », l'aiguille est peut-être obstruée ou endommagée.
- Si tel est le cas, vous **n'avez pas** injecté de médicament – même si l'afficheur n'indique plus la dose sélectionnée au début.

Quoi faire si l'aiguille est obstruée?
Changez l'aiguille comme c'est décrit dans la section 5 et répétez toutes les étapes à partir de la section 1 : Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve. Assurez-vous de sélectionner toute la dose dont vous avez besoin.

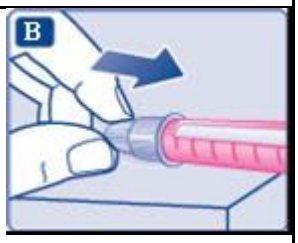
Ne touchez jamais à l'afficheur pendant l'injection, car un tel contact peut interrompre l'injection.

5 Après l'injection

- **Guidez la pointe de l'aiguille dans son capuchon externe** sur une surface plane sans toucher à l'aiguille ni au capuchon.

- Une fois l'aiguille recouverte, **poussez complètement et prudemment le capuchon externe sur l'aiguille.**

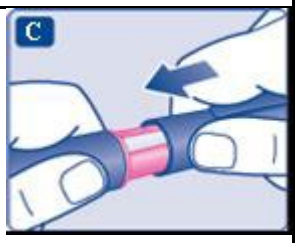
- **Dévissez l'aiguille** et mettez-la au rebut de façon sécuritaire, en suivant les directives fournies par votre médecin ou votre infirmière.



- **Mettez le capuchon du stylo sur votre stylo** après chaque utilisation pour protéger la solution de la lumière.

  Jetez l'aiguille après chaque injection pour garantir l'utilisation d'une aiguille pointue et pour éviter une obstruction de l'aiguille. Si l'aiguille est obstruée, **aucun** médicament ne sera injecté.

  Une fois le stylo vide, jetez-le **sans** qu'une aiguille y soit fixée, en suivant les directives fournies par votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales.



Ne tentez jamais de remettre le capuchon interne sur l'aiguille après l'avoir enlevé, car vous risqueriez de vous piquer.

Retirez toujours l'aiguille du stylo après chaque injection afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection, une fuite de solution ou une dose inexacte.

Autres remarques importantes

- **Conservez toujours un stylo de rechange et de nouvelles aiguilles avec vous**, au cas où vous les perdriez ou les endommageriez.
- Gardez toujours votre stylo et vos aiguilles **hors de la vue et de la portée des autres**, en particulier des enfants.
- **Ne prêtez jamais votre stylo** à une autre personne. Votre médicament pourrait nuire à sa santé.
- **Ne prêtez jamais vos aiguilles** à une autre personne. Un tel partage pourrait entraîner des infections croisées.
- Les soignants doivent **manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin** afin d'éviter les blessures et les infections croisées.

Entretien du stylo

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.
- **Ne conservez pas votre stylo à des températures supérieures à 30 °C.**
- **Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.**
- **Évitez de le laver, de le faire tremper ou de le lubrifier.** Si nécessaire, nettoyez-le à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux.
- **Évitez d'échapper le stylo** ou de le frapper sur une surface dure.
  Si vous l'avez échappé ou si vous soupçonnez un problème, fixez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement du produit avant de faire une injection.
- **N'essayez pas de recharger le stylo.** Une fois vide, il doit être mis au rebut.
- **N'essayez pas de réparer le stylo** ou de le démonter.