1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xultophy 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec* et 3,6 mg de liraglutide*.

* Produits dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide.

Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution isotonique, incolore et limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xultophy est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Xultophy est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. Xultophy peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour.

La dose de Xultophy doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose en fonction de la glycémie à jeun.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour.

L'administration de Xultophy s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de Xultophy est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires.

En ajout aux antidiabétiques oraux
La dose initiale recommandée de Xultophy est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide).

Xultophy peut être ajouté à un traitement par antidiabétique oral existant. Lorsque Xultophy est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée (voir rubrique 4.4).

En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1
Avant de commencer Xultophy, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) (voir rubrique 5.1). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. En cas d'un remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par Xultophy devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

En remplacement d'un régime insulinique contenant une composante d'insuline basale
Avant de commencer Xultophy, le traitement par un régime insulinique devra être arrêté. Lors du remplacement de toute autre insulinothérapie contenant une composante d'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) (voir rubriques 4.4 et 5.1). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée, mais dans certains cas pourra-être réduite pour éviter une hypoglycémie. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)
Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle.

Insuffisance rénale
L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminale (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Xultophy peut être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La surveillance glycémique doit être intensifiée et la dose doit être ajustée de façon individuelle.
En raison de la présence de liraglutide, Xultophy n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

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

Mode d'administration

Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Pour les instructions plus détaillées concernant l'administration, voir la rubrique 6.6.

Xultophy ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Xultophy ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

Hypoglycémie

Une hypoglycémie peut survenir si la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. En association à un sulfamide hypoglycémiant, le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose de Xultophy. Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré (par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée) peuvent constater un changement de leurs signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent donc être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.8) peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien. L'effet prolongé de Xultophy peut retarder la récupération après une hypoglycémie.

Hyperglycémie

Une posologie inadaptée et/ou un arrêt du traitement antidiabétique peuvent entraîner une hyperglycémie et potentiellement un coma hyperosmolaire. En cas d'arrêt de Xultophy, il faudra s'assurer que les instructions concernant l'instauration d'un autre traitement antidiabétique sont suivies. De plus, les maladies concomitantes, en particulier les infections, peuvent entraîner une hyperglycémie et, de ce fait, augmenter les besoins en traitement antidiabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine.
L'administration d'une insuline d'action rapide doit être envisagée dans les situations d'hyperglycémie sévère. Non traités, les épisodes hyperglycémiques peuvent éventuellement conduire à un coma hyperosmolaire ou à une acidocétose diabétique, potentiellement létaux.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Association de la pioglitazone et des insulines

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et Xultophy est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

Affection oculaire

Une intensification de l'insulinothérapie, qui est un composant de Xultophy, avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Formation d'anticorps

L'administration de Xultophy peut induire la formation d'anticorps dirigés contre l'insuline dégludec et/ou le liraglutide. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps peut nécessiter un ajustement de la dose de Xultophy afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie. Très peu de patients ont développé des anticorps dirigés spécifiquement contre l'insuline dégludec, des anticorps croisés dirigés contre l'insuline humaine ou des anticorps dirigés contre le liraglutide après un traitement par Xultophy. L'apparition d'anticorps n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité de Xultophy.

Pancréatite aiguë

Des cas de pancréatites aiguës ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1, incluant le liraglutide. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, Xultophy devra être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, Xultophy ne devra pas être réadministré.

Évènements indésirables thyroïdiens

Des effets indésirables thyroïdiens, comme un goitre ont été rapportés dans les essais cliniques portant sur des agonistes des récepteurs du GLP-1, incluant le liraglutide et en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Xultophy doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Maladie inflammatoire de l’intestin et gastroparésie diabétique

Il n’existe aucune expérience avec Xultophy chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l’intestin ou une gastroparésie diabétique. Xultophy n’est donc pas recommandé chez ces patients.

Déshydratation

Des signes et des symptômes de déshydratation, incluant une insuffisance rénale et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés dans des essais cliniques portant sur des agonistes des récepteurs du GLP-1, incluant le liraglutide qui est un composant de Xultophy. Les patients traités par Xultophy doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l’étiquette du stylo avant chaque injection afin d’éviter les confusions accidentelles entre Xultophy et les autres antidiabétiques injectables.

Les patients doivent contrôler visuellement le nombre d’unités sélectionnées sur le compteur de dose du stylo. Pour pouvoir réaliser eux-mêmes leurs injections, les patients doivent donc être en mesure de lire le compteur de dose du stylo. Les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour consigne de toujours demander l’aide d’une autre personne ayant une bonne vue et formée à l’utilisation du dispositif injecteur d’insuline.

Afin d’éviter des erreurs de dose et un éventuel surdosage, les patients et les professionnels de santé ne doivent jamais utiliser une seringue pour prélever le médicament de la cartouche du stylo prérempli.

En cas d’obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d’utilisation accompagnant la notice (voir rubrique 6.6).

Aspiration pulmonaire en association avec une anesthésie générale ou une sédation profonde

Des cas d'aspiration pulmonaire du contenu gastrique ont été signalés chez des patients recevant des agonistes des récepteurs du GLP-1 subissant une anesthésie générale ou une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu gastrique résiduel, en raison du retard de vidange gastrique (voir rubrique 4.8), doit être pris en considération avant de réaliser des procédures impliquant une anesthésie générale ou une sédation profonde.

Populations non étudiées

Le passage de doses d’insuline basale < 20 unités et > 50 unités à Xultophy n’a pas été étudié.

Il n’y a pas d’expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV New York Heart Association (NYHA). Xultophy n’est donc pas recommandé chez ces patients.

Excipients

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

Tracabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

Interactions pharmacodynamiques

Aucune étude d'interaction avec Xultophy n'a été réalisée.
Un certain nombre de substances affectent le métabolisme du glucose et peuvent nécessiter un ajustement de la dose de Xultophy.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en Xultophy :
Antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en Xultophy :
Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormones de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.
L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en Xultophy.
L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de Xultophy.

Interactions pharmacocinétiques

Les données *in vitro* suggèrent un faible potentiel d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques au niveau du CYP et de la liaison aux protéines tant pour le liraglutide que pour l'insuline dégludec.

Le léger ralentissement de la vidange gastrique observé avec le liraglutide est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Les études d'interaction n'ont pas mis en évidence de retard d'absorption cliniquement significatif.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Une interaction cliniquement significative avec des principes actifs peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue. Lors de l'initiation du traitement par Xultophy chez les patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'INR (Rapport Normalisé International).

Paracétamol
Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale au paracétamol après administration d'une dose unique de 1 000 mg. La C_{max} du paracétamol a diminué de 31 % et le t_{max} médian a été retardé jusqu'à 15 min. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas de prise concomitante de paracétamol.

Atorvastatine
Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine de façon cliniquement significative après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est nécessaire en cas d'administration avec du liraglutide. Avec le liraglutide, la C_{max} de l'atorvastatine a diminué de 38 % et le t_{max} médian a été retardé, passant de 1 h à 3 h.

Griséofulvine
Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à la griséofulvine après administration d'une dose unique de 500 mg de griséofulvine. La C_{max} de la griséofulvine a augmenté de 37 % alors que le t_{max} médian n'a pas changé. Aucun ajustement de la dose de griséofulvine et des autres composés à solubilité faible et perméabilité élevée n'est nécessaire.

Digoxine
Après administration d'une dose unique de 1 mg de digoxine avec du liraglutide, l'ASC de la digoxine a été réduite de 16 % et la C_{max} a diminué de 31 %. Le t_{max} médian de la digoxine (temps pour atteindre la concentration maximale de digoxine) a été retardé, passant de 1 h à 1,5 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose de la digoxine n'est nécessaire.

Lisinopril
Après administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril avec du liraglutide, l'ASC du lisinopril a été réduite de 15 % et la C_{max} a diminué de 27 %. Avec le liraglutide, le t_{max} médian du lisinopril a été retardé, passant de 6 h à 8 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose du lisinopril n'est nécessaire.

Contraceptifs oraux
Après administration d'une dose unique d'un contraceptif oral, le liraglutide a diminué la C_{max} de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 12 % et 13 % respectivement. Pour les deux composés, le t_{max} a été retardé de 1,5 h avec le liraglutide. Aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition totale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel n'a été observé. Il n'est donc pas attendu de modification de l'effet contraceptif lors d'une administration concomitante avec le liraglutide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Xultophy, de l'insuline dégludec ou du liraglutide chez la femme enceinte. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par Xultophy devra être interrompu.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline dégludec n'ont mis en évidence aucune différence entre l'insuline dégludec et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité et d'effets tératogènes. Les études effectuées chez l'animal avec le liraglutide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, voir rubrique 5.3. Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu.

Allaitement

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Xultophy pendant l'allaitement. On ne sait pas si l'insuline dégludec ou le liraglutide sont excrétés dans le lait maternel. En raison du manque d'expérience, Xultophy ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement.
Chez les rats, l'insuline dégludec était sécrétée dans le lait ; la concentration dans le lait était plus faible que dans le plasma. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le liraglutide et les métabolites à forte homologie structurelle étaient peu transférés dans le lait. Des études non cliniques avec le liraglutide réalisées chez de jeunes rats allaités ont mis en évidence un ralentissement de la croissance néonatale lié au traitement (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Il n'y a pas d'expérience clinique sur la fertilité avec Xultophy.
Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline dégludec n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la fertilité. Hormis une légère diminution du nombre d'embryons vivants, les études avec le liraglutide effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

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

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement 1 900 patients traités par Xultophy.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec Xultophy étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à Xultophy sont mentionnés dans la liste ci-dessous selon la classe de systèmes d'organes et la fréquence. Les catégories de fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Urticaire
	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypoglycémie
	Fréquent	Diminution de l'appétit
	Peu fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges
	Peu fréquent	Dysgueusie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale
	Peu fréquent	Éructations, flatulences
	Fréquence indéterminée	Pancréatite (y compris pancréatite nécrosante) Retard de la vidange gastrique† Occlusion intestinale†
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Lithiase biliaire
	Peu fréquent	Cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash
	Peu fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Lipodystrophie acquise
	Fréquence indéterminée	Amyloïdose cutanée†
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection
	Fréquence indéterminée	Œdèmes périphériques
Investigations	Fréquent	Lipase augmentée
	Fréquent	Amylase augmentée
	Peu fréquent	Fréquence cardiaque augmentée

† EI provenant de données après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie
L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations. Pour les fréquences de l'hypoglycémie, veuillez vous reporter à la rubrique 5.1.

Réactions allergiques
Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'une urticaire (0,3 % des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7 %), un prurit (0,5 %) et/ou un gonflement du visage (0,2 %)) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.

Effets indésirables gastro-intestinaux
Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement avec Xultophy et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Des nausées ont été rapportées chez 7,8 % des patients et étaient transitoires chez la plupart d'entre eux. La proportion de patients rapportant, par semaine, des nausées à n'importe quel moment durant le traitement a été inférieure à 4 %. Des diarrhées et des vomissements ont été rapportés chez respectivement 7,5 % et 3,9 % des patients. Les nausées et les diarrhées étaient fréquentes avec Xultophy et très fréquentes avec le liraglutide. De plus, une constipation, une dyspepsie, une gastrite, des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien, une distension abdominale, une éructation, des flatulences et une diminution de l'appétit ont été rapportés jusqu'à 3,6 % des patients traités avec Xultophy.

Réactions au site d'injection
Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) ont été rapportées chez 2,6 % des patients traités avec Xultophy. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutanée
La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

Fréquence cardiaque augmentée
Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'évènements cardiovasculaires avec le liraglutide (un composant de Xultophy) (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les données disponibles concernant le surdosage en Xultophy sont limitées.

Une hypoglycémie peut se produire lorsque la dose de Xultophy dépasse les besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'autres aliments sucrés. On conseille donc aux patients d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, au cours desquels le patient n'est pas capable de s'auto-traiter, peuvent être traités par administration intramusculaire, sous-cutanée ou intranasale de glucagon par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par les professionnels de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, longue durée d'action. Code ATC : A10AE56

Mécanisme d'action

Xultophy est une association médicamenteuse constituée d'insuline dégludec et de liraglutide, dont les mécanismes d'action sont complémentaires

pour améliorer le contrôle glycémique.

L'insuline dégludec est une insuline basale qui forme des multi-hexamères solubles après injection sous-cutanée, ce qui entraîne un dépôt à partir duquel l'insuline dégludec est lentement absorbée en continu dans la circulation, avec pour résultat un effet hypoglycémiant stable et plat de l'insuline dégludec, avec une faible variabilité de l'action de l'insuline d'un jour à l'autre.

L'insuline dégludec se lie spécifiquement au récepteur de l'insuline humaine et a donc les mêmes effets pharmacologiques que l'insuline humaine.

L'effet hypoglycémiant de l'insuline dégludec est dû à sa liaison aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), présentant 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain, qui se lie et active le récepteur du GLP-1 (GLP-1R). Après administration sous-cutanée, le profil d'action prolongée fait intervenir trois mécanismes : une auto-agrégation qui permet une absorption lente, une liaison à l'albumine et une stabilité enzymatique accrue vis-à-vis de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et de l'endopeptidase neutre (NEP, neutral endopeptidase), ce qui se traduit par une longue demi-vie plasmatique.

L'action du liraglutide résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1 et améliore le contrôle glycémique en diminuant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. Le liraglutide stimule la sécrétion d'insuline et diminue la sécrétion excessive de glucagon de façon glucose-dépendante. Ainsi, quand la glycémie est élevée, la sécrétion d'insuline est stimulée et la sécrétion de glucagon est inhibée. Inversement, lors d'une hypoglycémie, le liraglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion du glucagon. Le mécanisme de diminution de la glycémie entraîne également un léger ralentissement de la vidange gastrique.

Le liraglutide réduit le poids et la masse grasse par des mécanismes diminuant la sensation de faim et les apports énergétiques.

Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de la prise alimentaire, mais son mécanisme d'action exact n'est pas entièrement connu. Lors des études effectuées chez l'animal, l'administration périphérique de liraglutide a entraîné une assimilation dans des régions cérébrales spécifiques impliquées dans la régulation de l'appétit. Le liraglutide, par l'activation spécifique du GLP-1R, a ainsi augmenté la satiété et diminué les principaux signaux de la faim, ce qui a entraîné une perte de poids.

Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans des régions spécifiques du cœur, du système vasculaire, du système immunitaire et des reins. Dans les modèles de souris ayant de l'athérosclérose, le liraglutide a permis de prévenir la progression de la plaque aortique et a réduit l'inflammation de la plaque. De plus, le liraglutide a eu un effet bénéfique sur les lipides plasmatiques. Le liraglutide n'a pas réduit la taille des plaques déjà établies.

Effets pharmacodynamiques

Xultophy a un profil pharmacodynamique stable, avec une durée d'action reflétant l'association des profils d'action individuels de l'insuline dégludec et du liraglutide, ce qui permet l'administration de Xultophy une fois par jour à n'importe quel moment, avec ou sans repas. Xultophy améliore le contrôle glycémique grâce au maintien d'une glycémie à jeun et d'une glycémie postprandiale basses, après tous les repas.

La diminution de la glycémie postprandiale a été confirmée dans une sous-étude avec un test réalisé 4 heures après un repas standard chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone. Xultophy a diminué les écarts de la glycémie postprandiale (moyenne sur 4 heures), et ce de manière significativement plus importante que l'insuline dégludec. Les résultats étaient similaires pour Xultophy et pour le liraglutide.

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité de Xultophy ont été évalués dans sept essais de phases 3 contrôlés, randomisés, en groupes parallèles dans différentes populations de patients présentant un diabète de type 2 défini par les traitements antidiabétiques antérieurs. Les traitements comparateurs comprenaient de l'insuline basale, un traitement par agoniste du récepteur du GLP-1, un placebo et un schéma de traitement à l'insuline de type basal-bolus. Les essais étaient d'une durée de 26 semaines pendant lesquelles entre 199 et 833 patients ont été randomisés pour recevoir Xultophy. Une étude a été prolongée à 52 semaines. Dans tous les essais, la dose initiale a été administrée en fonction du libellé de l'autorisation de mise sur le marché et un schéma de titration en deux fois par semaine de Xultophy a été utilisé (voir Tableau 2). Le même algorithme de titration a été appliqué pour les comparateurs de type insuline basale. Dans six études, Xultophy a démontré des améliorations cliniquement et statistiquement significatives du contrôle glycémique par rapport aux comparateurs, mesurés par l'hémoglobine glyquée (HbA1c), alors qu'une étude a démontré une réduction similaire de l'HbA1c dans les deux bras de traitement.

Tableau 2 Titration de Xultophy

Glycémie avant le petit-déjeuner *		**Ajustement de la dose (2 fois par semaine)**
mmol/l	mg/dl	Xultophy (doses unitaires)
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

*Glycémie mesurée par le patient. Dans l'essai portant sur l'ajout de Xultophy au sulfamide hypoglycémiant, la cible était de 4,0-6,0 mmol/l

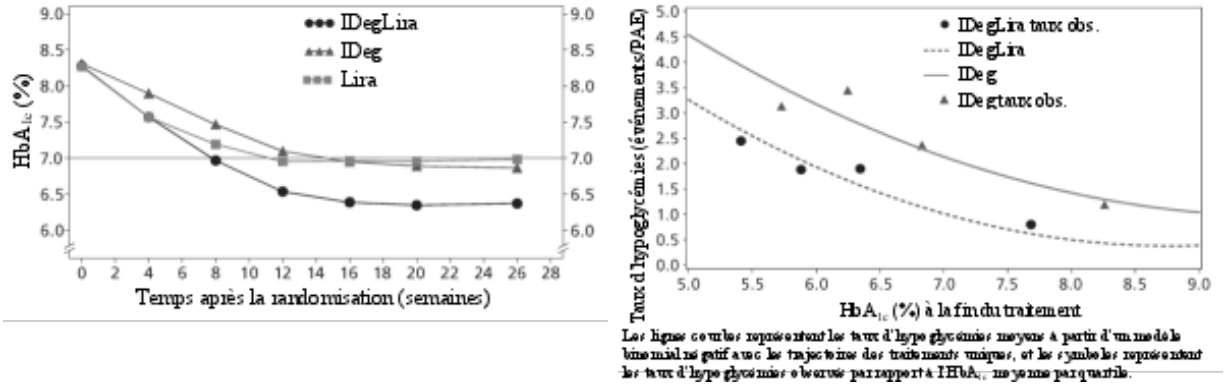
- Contrôle glycémique

En ajout aux antidiabétiques oraux
L'ajout de Xultophy à la metformine seule ou en association avec la pioglitazone dans un essai ouvert, randomisé, contrôlé de 26 semaines a entraîné chez 60,4 % des patients traités avec Xultophy l'atteinte de la cible d'HbA_{1c} < 7 % sans épisode d'hypoglycémie confirmée après 26 semaines de traitement. La proportion était significativement plus importante que celle observée avec l'insuline dégludec (40,9 %, odds ratio à 2,28, p < 0,0001) et était similaire à celle observée avec le liraglutide (57,7 %, odds ratio à 1,13, p = 0,3184). Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 1 et le Tableau 3.

Les taux d'hypoglycémie confirmée étaient plus faibles avec Xultophy qu'avec l'insuline dégludec, indépendamment du contrôle glycémique, voir Figure 1. Le taux d'hypoglycémies sévères, définies comme des épisodes nécessitant l'assistance d'une autre personne, par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,01 (2 patients sur 825) avec Xultophy, de 0,01 (2 patients sur 412) avec l'insuline dégludec et de 0,00 (aucun des 412 patients) avec le liraglutide. Le taux d'évènements d'hypoglycémie nocturne était similaire avec le traitement par Xultophy et avec le traitement par insuline dégludec.

De manière générale, les patients traités avec Xultophy ont présenté moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que ceux traités avec le liraglutide. Cela peut être dû à l'augmentation plus lente de la dose de liraglutide pendant l'initiation du traitement par Xultophy par rapport au liraglutide utilisé seul.

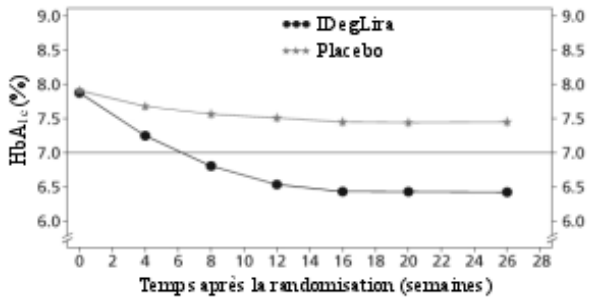
L'efficacité et la sécurité de Xultophy se sont maintenues durant 52 semaines de traitement. La diminution de l'HbA_{1c} entre le début de l'étude et à l'issue des 52 semaines était de 1,84 % avec Xultophy, la différence liée au traitement étant estimée à -0,65 % par rapport au liraglutide (p < 0,0001) et à -0,46 % par rapport à l'insuline dégludec (p < 0,0001). Le poids a diminué de 0,4 kg, avec une différence liée au traitement étant estimée à -2,80 kg (p < 0,0001) entre Xultophy et l'insuline dégludec. Le taux d'hypoglycémies confirmées est resté stable à 1,8 évènement par patient-année d'exposition, une réduction significative du risque global d'hypoglycémies confirmées étant maintenue, par rapport à l'insuline dégludec.



IDegLira = Xultophy ; IDeg = insuline dégludec ; Lira = liraglutide ; taux obs. = taux observé ; PAE = patient-année d'exposition

Figure 1 HbA_{1c} moyenne (%) en fonction des semaines de traitement (à gauche) et taux d'hypoglycémies confirmées par patient-année d'exposition en fonction de l'HbA_{1c} moyenne (%) (à droite) chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone

Xultophy en ajout à un sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à de la metformine, a été étudié dans un essai randomisé, contrôlé versus placebo, mené en double aveugle, d'une durée de 26 semaines. Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 2 et le Tableau 3.



IDegLira = Xultophy

Figure 2 HbA_{1c} moyenne (%) en fonction des semaines de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous un sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à de la metformine

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,02 (2 patients sur 288) avec Xultophy et de 0,00 (0 patient sur 146) avec le placebo.

Tableau 3 Résultats à 26 semaines – En ajout de médicaments hypoglycémiants oraux

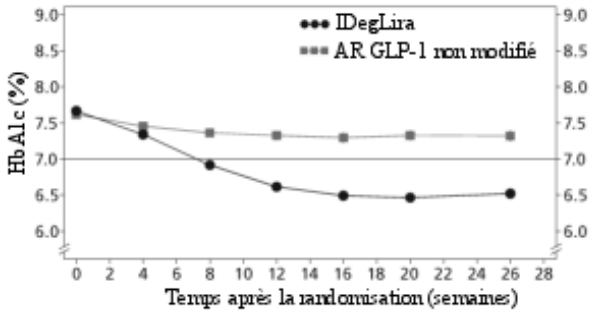
	Ajout à la metformine ± pioglitazone			**Ajout au sulfamide hypoglycémiant ± metformine**	
	Xultophy	**Insuline dégludec**	**Liraglutide**	**Xultophy**	**Placebo**
n	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Début → Fin de l'essai Changement moyen *Différence estimée*	8,3→6,4 -1,91	8,3→6,9 -1,44 *-0,47[AB] [-0,58 ; -0,36]*	8,3→7,0 -1,28 *-0,64[AB] [-0,75 ; -0,53]*	7,9→6,4 -1,45	7,9→7,4 -0,46 *-1,02[AB] [-1,18 ; -0,87]*
Patients (%) atteignant HbA_{1c} < 7 % Tous les patients *Odds ratio estimé*	80,6	65,1 *2,38[B] [1,78 ; 3,18]*	60,4 *3,26[B] [2,45 ; 4,33]*	79,2	28,8 *11,95[B] [7,22 ; 19,77]*
Patients (%) atteignant HbA_{1c} ≤ 6,5 % Tous les patients *Odds ratio estimé*	69,7	47,5 *2,82[B] [2,17 ; 3,67]*	41,1 *3,98[B] [3,05 ; 5,18]*	64,0	12,3 *16,36[B] [9,05 ; 29,56]*
Taux d'hypoglycémies confirmées* par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) *Taux estimé*	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %) *0,68[AC] [0,53 ; 0,87]*	0,22 (6,8 %) *7,61[B] [5,17 ; 11,21]*	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %) *3,74[B] [2,28 ; 6,13]*
Poids (kg) Début → Fin de l'essai Changement moyen *Différence estimée*	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 *-2,22[AB] [-2,64 ; -1,80]*	87,4→84,4 -3,0 *2,44[B] [2,02 ; 2,86]*	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 *1,48[B] [0,90 ; 2,06]*
Glycémie à jeun (mmol/l) Début → Fin de l'essai Changement moyen *Différence estimée*	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 *-0,17 [-0,41 ; 0,07]*	9,0→7,3 -1,75 *-1,76[B] [-2,0 ; -1,53]*	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 *-2,30[B] [-2,72 ; -1,89]*
Dose à la fin de l'essai Insuline dégludec (unités) Liraglutide (mg) *Différence estimée, dose d'insuline dégludec*	38 1,4	53 - *-14,90[AB] [-17,14 ; -12,66]*	- 1,8	28 1,0	- - -

Les valeurs de début d'essai, de fin d'essai et de changement ont été observées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Les intervalles de confiance à 95 % sont indiqués entre crochets ([…]).
*L'hypoglycémie confirmée a été définie comme étant une hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'assistance d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie < 3,1 mmol/l indépendamment des symptômes)
A Critères d'évaluation avec supériorité confirmée de Xultophy par rapport au comparateur
B $p < 0,0001$
C $p < 0,05$

Dans un essai en ouvert comparant l'efficacité et la sécurité de Xultophy et de l'insuline glargine 100 unités/ml, tous deux en ajout aux iSGLT2 ± ADO, Xultophy était supérieur à l'insuline glargine en réduisant l'HbA_{1c} moyenne après 26 semaines de 1,9 % (de 8,2 % à 6,3 %) versus 1,7 % (de 8,4 % à 6,7 %) avec une différence de traitement estimée à -0,36 % [-0,50 ; -0,21]. Comparativement à la valeur initiale, Xultophy n'a pas entraîné de changement dans le poids corporel moyen alors qu'une augmentation du poids moyen de 2,0 kg a été observée chez les patients traités par

l'insuline glargine (différence de traitement estimée à -1,92 kg [IC à 95 % : -2,64 ; -1,19]). Le pourcentage de patients ayant présenté une hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée par une glycémie était de 12,9 % dans le groupe Xultophy et de 19,5 % dans le groupe de l'insuline glargine (le ratio estimé était de 0,42 [IC à 95 % : 0,23 ; 0,75]). La dose journalière moyenne d'insuline à la fin de l'essai était de 36 unités pour les patients traités avec Xultophy et 54 unités pour les patients traités avec l'insuline glargine.

En remplacement d'un traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1
Le remplacement d'un traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1 par Xultophy a été étudié par rapport à un traitement inchangé par agoniste des récepteurs du GLP-1 (administré conformément à l'AMM) dans un essai randomisé, mené en ouvert d'une durée de 26 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous agoniste des récepteurs du GLP-1 et metformine seuls (74,2 %), ou en association à de la pioglitazone (2,5 %), à des sulfamides hypoglycémiants (21,2 %) ou aux deux (2,1 %).
Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 3 et le Tableau 4.



IDegLira = Xultophy, AR GLP-1 = agoniste des récepteurs du GLP-1

Figure 3 HbA_{1c} moyenne (%) par semaine de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous agonistes des récepteurs du GLP-1

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,01 (1 patient sur 291) avec Xultophy et de 0,00 (0 patient sur 199) avec les agonistes des récepteurs du GLP-1.

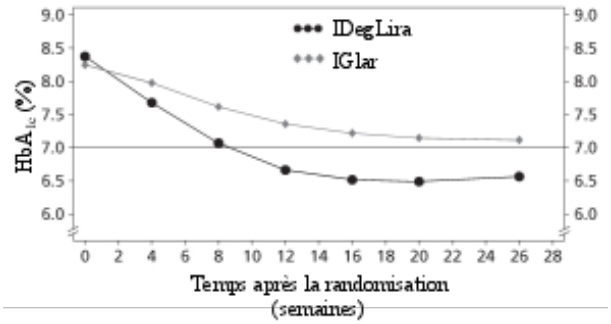
Tableau 4 Résultats à 26 semaines – En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1

	En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1	
	Xultophy	**Agoniste des récepteurs du GLP-1**
n	292	146
HbA_{1C} (%) Début → Fin de l'essai Changement moyen *Différence estimée*	7,8 → 6,4 -1,3	7,7→7,4 -0,3 *-0,94[AB][-1,11 ; -0,78]*
Patients (%) atteignant HbA_{1c} < 7 % Tous les patients *Odds ratio estimé*	75,3	35,6 *6,84[B][4,28 ; 10,94]*
Patients (%) atteignant HbA_{1c} ≤ 6,5 % Tous les patients *Odds ratio estimé*	63,0	22,6 *7,53[B] [4,58 ; 12,38]*
Taux d'hypoglycémies confirmées* par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) *Taux estimé*	2,82 (32,0 %)	0,12 (2,8 %) *25,36[B] [10,63 ; 60,51]*
Poids (kg) Début → Fin de l'essai Changement moyen *Différence estimée*	95,6 → 97,5 2,0	95,5 → 94,7 -0,8 *2,89[B] [2,17 ; 3,62]*
Glycémie à jeun (mmol/l) Début → Fin de l'essai Changement moyen *Différence estimée*	9,0 → 6,0 -2,98	9,4 → 8,8 - 0,60 *-2,64[B][-3,03 ; -2,25]*
Dose à la fin de l'essai Insuline dégludec (unités) Liraglutide (mg) *Différence estimée, dose d'insuline dégludec*	43 1,6	*La dose de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 n'a pas été modifiée par rapport au début de l'essai*

Les valeurs de début d'essai, de fin d'essai et de changement ont été observées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Les intervalles de confiance à 95 % sont indiqués entre crochets ([…]).
* L'hypoglycémie confirmée a été définie comme étant une hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'assistance d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie < 3,1 mmol/l indépendamment des symptômes)
A Critères d'évaluation avec supériorité confirmée de Xultophy par rapport au comparateur
B $p < 0,001$

En remplacement du traitement par insuline basale
Le remplacement de patients traités par l'insuline glargine (100 unités/ml) par Xultophy ou l'intensification de l'insuline glargine chez des patients insuffisamment contrôlés par l'insuline glargine (20-50 unités) et metformine ont été étudiés dans un essai de 26 semaines. La dose maximale autorisée dans l'essai était de 50 doses unitaires pour Xultophy tandis qu'il n'y avait pas de dose maximale pour l'insuline glargine. 54,3 % des patients traités avec Xultophy ont atteint la cible d'HbA_{1c} < 7 % sans épisode d'hypoglycémie confirmée par rapport à 29,4 % des patients traités avec l'insuline glargine (odds ratio à 3,24, p < 0,001).

Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 4 et le Tableau 5.

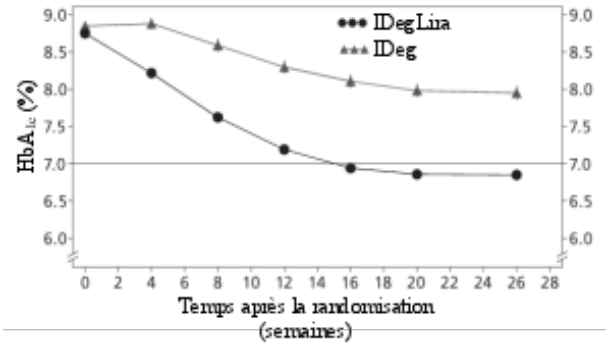


IDegLira = Xultophy, IGlar = insuline glargine

Figure 4 HbA_{1c} moyenne (%) par semaine de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline glargine

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,00 (0 patient sur 278) avec Xultophy et de 0,01 (1 patient sur 279) avec l'insuline glargine. Le taux d'évènements d'hypoglycémie nocturne était significativement plus bas avec Xultophy par rapport à l'insuline glargine (taux lié au traitement estimé à 0,17, p < 0,001).

Dans un second essai, le remplacement de l'insuline basale par Xultophy ou insuline dégludec a été étudié dans un essai randomisé en double aveugle de 26 semaines chez des patients insuffisamment contrôlés par l'insuline basale (20-40 unités) et metformine seule ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou des glinides. L'insuline basale et le sulfamide hypoglycémiant ou des glinides ont été arrêtés au moment de la randomisation. La dose maximale autorisée était de 50 doses unitaires pour Xultophy et de 50 unités pour l'insuline dégludec. 48,7 % des patients traités avec Xultophy ont atteint la cible d'HbA_{1c} < 7 % sans épisode d'hypoglycémie confirmée. Ce qui est un pourcentage significativement plus important que celui observé avec l'insuline dégludec (15,6 %, odds ratio à 5,57, p < 0,0001). Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 5 et le Tableau 5.



IDegLira = Xultophy ; IDeg = insuline dégludec

Figure 5 HbA_{1c} (%) moyenne par semaine de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline basale

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,01 (1 patient sur 199) avec Xultophy et de 0,00 (0 patient sur 199) avec l'insuline dégludec. Le taux d'évènements d'hypoglycémie nocturne était similaire entre le traitement par Xultophy et le traitement par insuline dégludec.

Tableau 5 Résultats à 26 semaines – En remplacement d'une insuline basale

	En remplacement de l'insuline glargine (100 unités/ml)		En remplacement d'une insuline basale (NPH, insuline détémir, insuline glargine)	
	Xultophy	**Insuline glargine, sans limitation des doses**	**Xultophy**	**Insuline dégludec, 50 unités au maximum autorisées**
n	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Début → Fin de l'essai Changement moyen *Différence estimée*	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13 *-0,59[AB][-0,74 ; -0,45]*	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 *-1,05[AB][-1,25 ; -0,84]*
Patients (%) atteignant HbA_{1c} < 7 % Tous les patients *Odds ratio estimé*	71,6	47,0 *3,45[B] [2,36 ; 5,05]*	60,3	23,1 *5,44[B] [3,42 ; 8,66]*
Patients (%) atteignant HbA_{1c} ≤ 6,5 % Tous les patients *Odds ratio estimé*	55,4	30,8 *3,29[B] [2,27 ; 4,75]*	45,2	13,1 *5,66[B] [3,37 ; 9,51]*
Taux d'hypoglycémies confirmées* par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) *Taux estimé*	2,23 (28,4 %)	5,05 (49,1 %) *0,43[AB] [0,30 ; 0,61]*	1,53 (24.1 %)	2,63 (24,6 %) *0,66 [0,39 ; 1,13]*
Poids (kg) Début → Fin de l'essai Changement moyen *Différence estimée*	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 *-3,20[AB] [-3,77 ; -2,64]*	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 *-2,51[B] [-3,21 ; -1,82]*
Glycémie à jeun (mmol/l) Début → Fin de l'essai Changement moyen *Différence estimée*	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 *-0,01 [-0,35 ; 0,33]*	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 *-0,73[C] [-1,19 ; -0,27]*
Dose à la fin de l'essai Insuline (unités) Liraglutide (mg) *Différence estimée, dose d'insuline basale*	41 1,5	66[D] - *-25,47[B] [-28,90 ; -22,05]*	45 1,7	45 - *-0,02 [-1,88 ; 1,84]*

Les valeurs de début d'essai, de fin d'essai et de changement ont été observées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Les intervalles de confiance à 95 % sont indiqués entre crochets ([…]).
* L'hypoglycémie confirmée a été définie comme étant une hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'assistance d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie < 3,1 mmol/l indépendamment des symptômes)
A Critères d'évaluation avec supériorité confirmée de Xultophy par rapport au comparateur
B $p < 0,0001$
C $p < 0,05$
D La dose moyenne d'insuline glargine antérieure à l'essai était de 32 unités

Le traitement par Xultophy a été comparé à un schéma insulinique basal-bolus associant une insuline basale (insuline glargine 100 unités/ml) et une insuline bolus (insuline asparte) dans un essai de 26 semaines chez les patients ayant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous insuline glargine plus metformine et a démontré une réduction similaire de l'HbA_{1c} dans les deux groupes (valeur moyenne diminuant de 8,2 % à 6,7 % dans les deux groupes). Dans chaque groupe 66 % - 67 % ont atteint une HbA_{1c} < 7 %. Comparativement à la valeur initiale, il y a eu une réduction moyenne du poids corporel de 0,9 kg pour Xultophy et une augmentation moyenne de 2,6 kg pour les patients traités avec un schéma basal-bolus ; la différence liée au traitement a été estimée à -3,57 kg [IC à 95 % : -4,19 ; -2,95]. Le pourcentage de patients ayant présenté une hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée par glycémie était de 19,8 % dans le groupe Xultophy et de 52,6 % dans le groupe traité par un schéma insulinique basal-bolus ; le taux estimé de ratio était de 0,11 [IC à 95 % : 0,08 ; 0,17]. La dose journalière totale d'insuline à la fin de l'essai était de 40 unités pour les patients traités avec Xultophy et 84 unités (52 unités d'insuline basale et 32 unités d'insuline bolus) pour les patients traités par un schéma insulinique basal-bolus.

- Sécurité cardiovasculaire

Il n'y a pas eu d'essais cardiovasculaires réalisés avec Xultophy.

Liraglutide (Victoza)
L'essai LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) est un essai clinique multicentrique, en double-aveugle, contrôlé versus placebo. 9 340 patients ont été randomisés afin de recevoir soit du liraglutide (4 668) soit un placebo (4 672), en association avec une prise en charge standard de l'HbA_{1c} et des facteurs de risque cardiovasculaires. Le critère primaire, ou le statut vital en fin d'essai, était disponible pour respectivement 99,7 % et 99,6 % des patients randomisés pour recevoir soit du liraglutide soit du placebo. La durée de l'observation était de 3,5 années minimum et pouvait aller jusqu'à 5 ans maximum. La population de l'essai incluait des patients ≥ 65 ans (n = 4 329), des patients ≥ 75 ans (n = 836) et des patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 3 907), modérée (n = 1 934) ou sévère (n = 224). L'âge moyen était de 64 ans et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m2. L'ancienneté moyenne du diabète était de 12,8 ans.

Le critère primaire était le délai de survenue depuis la randomisation du premier évènement cardiovasculaire majeur (MACE) : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal ou accident vasculaire cérébral non-fatal. Le liraglutide était supérieur dans la prévention du MACE par rapport au placebo (Figure 6).

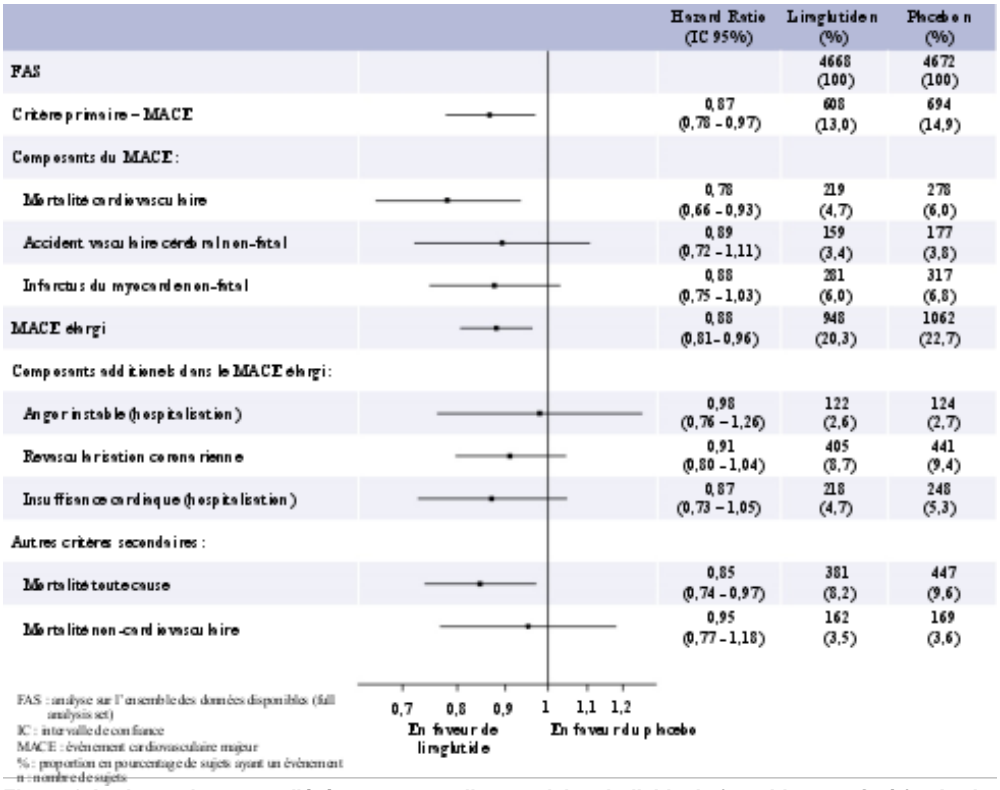
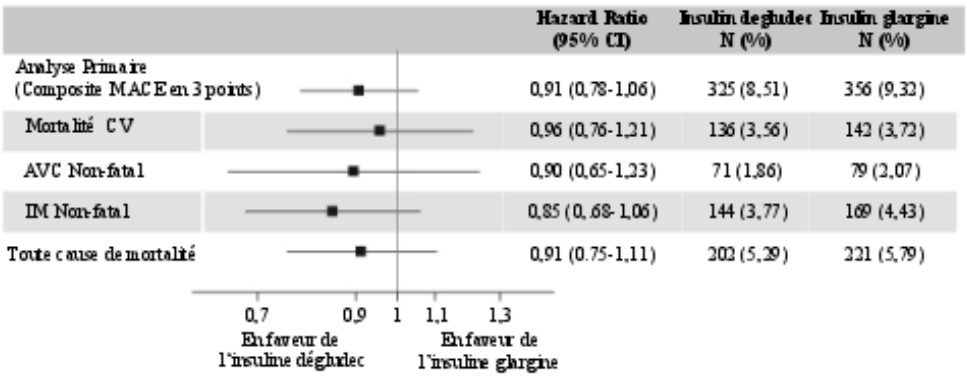


Figure 6 Analyses des types d'évènements cardiovasculaires individuels (graphique en forêt) – Analyse de la population FAS

Une réduction de l'HbA_{1c} de l'inclusion jusqu'au 36ème mois a été observée avec le liraglutide par rapport au placebo, en ajout à une prise en charge standard (-1,16 % vs -0,77 % ; différence de traitement estimée [DTE] -0,40 % [-0,45 ; -0,34]).

Insuline dégludec (Tresiba)
DEVOTE est un essai clinique randomisé, en double-aveugle et mené en fonction des évènements avec une durée moyenne de 2 ans comparant la sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec versus l'insuline glargine (100 unités/ml) chez 7 637 patients présentant un diabète de type 2 avec un risque élevé d'évènements cardiovasculaires.
L'analyse primaire était le délai de survenue, depuis la randomisation, du premier évènement cardiovasculaire majeur (MACE) comprenant 3 composantes définies par mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. L'essai a été conçu comme un essai de non-infériorité afin d'exclure une marge de risque pré-spécifiée de 1,3 pour le hazard ratio du MACE comparant l'insuline dégludec à l'insuline glargine. La sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec en comparaison à l'insuline glargine a été confirmée (Hazard Ratio 0,91 [0,78 ; 1,06]) (Figure 7).

La valeur de l'HbA_{1c} à l'inclusion était de 8,4 % dans les deux groupes de traitement et après deux ans l'HbA_{1c} était de 7,5 % avec l'insuline dégludec et l'insuline glargine.



n : nombre de sujets avec un premier événement confirmé pendant l'essai par le EAC (Comité d'arbitrage d'événements). % : Pourcentage de sujets avec un premier événement confirmé par le EAC relatif au nombre de sujets randomisés. EAC : comité d'arbitrage d'événements. CV : Cardiovasculaire. IM : Infarctus du myocarde. IC : Interval de confiance à 95 %.

Figure 7 Graphique en forêt de l'Analyse du critère composite MACE en 3 points et des critères d'évaluation cardiovasculaires individuels dans DEVOTE

- Sécrétion de l'insuline / fonction bêta-cellulaire

Xultophy améliore la fonction bêta-cellulaire par rapport à l'insuline dégludec, telle que mesurée selon l'évaluation du modèle d'homéostasie de la fonction bêta-cellulaire (HOMA-B). Une amélioration de la sécrétion d'insuline, en réponse à un test réalisé après un repas standard, a été démontrée par rapport à l'insuline dégludec chez 260 patients diabétiques de type 2 après 52 semaines de traitement. Il n'y a pas de données disponibles au-delà de 52 semaines de traitement.

- Pression artérielle

Chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone, Xultophy a diminué la pression artérielle systolique moyenne de 1,8 mmHg, par rapport à une diminution de 0,7 mmHg avec l'insuline dégludec et de 2,7 mmHg avec le liraglutide. Chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à la metformine, la diminution était de 3,5 mmHg avec Xultophy et de 3,2 mmHg avec le placebo. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Dans les trois essais chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline basale, la pression artérielle systolique a diminué de 5,4 mmHg avec Xultophy et de 1,7 mmHg avec l'insuline dégludec, avec une différence liée au traitement statistiquement significative estimée à -3,71 mmHg (p = 0,0028). La pression artérielle systolique a diminué de 3,7 mmHg avec Xultophy versus 0,2 mmHg avec l'insuline glargine, avec une différence liée au traitement statistiquement significative estimée à -3,57 mmHg (p < 0,001) et a diminué de 4,5 mmHg avec Xultophy versus 1,16 mmHg avec l'insuline glargine U100 plus l'insuline asparte, avec une différence liée au traitement statistiquement significative de -3,70 mmHg (p=0,0003).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Globalement, les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline dégludec et du liraglutide n'ont pas été affectées de manière cliniquement pertinente lors de leur administration conjointe sous forme de Xultophy, par rapport aux injections indépendantes d'insuline dégludec et de liraglutide.

Les éléments suivants reflètent les propriétés pharmacocinétiques de Xultophy, à moins qu'une indication ne stipule que les données présentées ne soient valables que pour l'administration d'insuline dégludec seule ou de liraglutide seul.

Absorption

L'exposition totale à l'insuline dégludec était équivalente après administration de Xultophy et après administration d'insuline dégludec seule, tandis que la C_{max} était plus élevée de 12 %. L'exposition totale au liraglutide était équivalente après administration de Xultophy et après administration de liraglutide seul, tandis que la C_{max} était plus basse de 23 %. Les différences sont considérées comme n'étant pas pertinentes sur le plan clinique car Xultophy a été initié et titré en fonction des cibles de glycémie des patients individuels.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'exposition à l'insuline dégludec et au liraglutide augmente de manière proportionnelle avec la dose de Xultophy dans la totalité de l'intervalle de doses.

Le profil pharmacocinétique de Xultophy est cohérent avec une administration une fois par jour, et la concentration à l'équilibre de l'insuline dégludec et du liraglutide est atteinte après 2 à 3 jours d'administration quotidienne.

Distribution

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

Biotransformation

Insuline dégludec
La dégradation de l'insuline dégludec est semblable à celle de l'insuline humaine. Tous les métabolites formés sont inactifs.

Liraglutide
Durant les 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [^{3}H]-liraglutide radiomarqué à des patients sains, le principal composant plasmatique était le liraglutide intact. Deux métabolites plasmatiques mineurs ont été détectés (≤ 9 % et ≤ 5 % de la radioactivité plasmatique totale). Le liraglutide est métabolisé de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme étant la voie d'élimination principale.

Élimination

La demi-vie de l'insuline dégludec est d'environ 25 heures, et celle du liraglutide, d'environ 13 heures.

Populations particulières

Patients âgés
L'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Xultophy d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients adultes jusqu'à 83 ans traités avec Xultophy.

Sexe
Le sexe n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Xultophy d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

Origine ethnique
L'origine ethnique n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Xultophy d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des personnes d'ethnie blanche, noire, indienne, asiatique et hispanique.

Insuffisance rénale
Insuline dégludec
Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline dégludec n'a été observée entre les patients sains et les patients présentant une insuffisance rénale.

Liraglutide
L'exposition au liraglutide s'est révélée plus faible chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition au liraglutide a diminué de 33 %, 14 %, 27 % et 26 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Cl_{cr} de 50 à 80 ml/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 50 ml/min), sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) et en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, respectivement.
De même, dans un essai clinique de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 59 ml/min), l'exposition au liraglutide était diminuée de 26 % en comparaison aux résultats observés dans un essai clinique chez des patients diabétiques de type 2 présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère.

Insuffisance hépatique
Insuline dégludec
Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline dégludec n'a été observée entre les patients sains et les patients présentant une insuffisance hépatique.

Liraglutide
La pharmacocinétique du liraglutide a été évaluée chez des patients présentant un degré variable d'insuffisance hépatique dans un essai en dose unique. L'exposition au liraglutide a diminué de 13 à 23 % chez les patients qui présentaient une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux patients sains. L'exposition était significativement diminuée (44 %) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh > 9).

Population pédiatrique

Aucune étude portant sur Xultophy n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Pour soutenir le programme de développement clinique, le programme de développement non clinique de l'association d'insuline dégludec et de liraglutide a comporté des études combinées pivots de toxicité d'une durée allant jusqu'à 90 jours chez une seule espèce pertinente (rats Wistar). La tolérance locale a été évaluée chez les lapins et chez les cochons.

Les données non cliniques de sécurité issues des études de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé d'éléments préoccupants pour la sécurité humaine.

Les réactions tissulaires locales dans les deux études chez les lapins et les cochons étaient des réactions inflammatoires, respectivement limitées et légères.

Aucune étude portant sur l'association d'insuline dégludec et de liraglutide n'a été menée pour évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou l'atteinte de la fertilité. Les données suivantes se basent sur des études portant sur l'insuline dégludec et sur le liraglutide individuellement.

Insuline dégludec
Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé d'éléments préoccupants pour la sécurité humaine.
Le rapport du pouvoir mitogène sur le potentiel métabolique de l'insuline dégludec est semblable à celui de l'insuline humaine.

Liraglutide
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde ont été observées lors d'études de carcinogénicité sur deux ans chez le rat et la souris. Chez le rat, aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été observée. Ces tumeurs n'ont pas été observées chez des singes traités pendant 20 mois. Ces résultats décrits chez les rongeurs sont dus à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est probablement faible mais ne peut pas être complètement exclue. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été identifié.

Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet délétère direct sur la fertilité mais une légère augmentation des morts embryonnaires précoces a été observée à la dose la plus élevée. L'administration de liraglutide en milieu de gestation a entraîné une perte de poids maternelle et une diminution de la croissance fœtale, avec des effets ambigus sur la cage thoracique chez le rat et une modification du squelette chez le lapin. Chez les rats exposés au liraglutide, on a observé un ralentissement de la croissance néonatale, qui a persisté après le sevrage chez le groupe recevant des doses élevées. Il n'est pas établi si le retard de croissance des jeunes rats est imputable à une consommation de lait réduite due à un effet direct du GLP-1 ou à une baisse de la production de lait maternel induite par une réduction de l'apport calorique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol
Phénol
Acétate de zinc
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Certaines substances mélangées à Xultophy peuvent entraîner une dégradation des substances actives.

Xultophy ne doit pas être ajouté aux solutés de perfusion.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture, le médicament peut être conservé pendant 21 jours à une température ne dépassant pas 30 °C. Le médicament doit être jeté 21 jours après sa première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant la première ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler. Conserver le capuchon sur le stylo prérempli, à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture : à conserver à une température maximale de 30 °C ou à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le capuchon sur le stylo prérempli, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution de 3 ml en cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'un bouchon (halobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène, polycarbonate et acrylonitrile butadiène styrène.

Boîtes de 1, 3, 5 et emballage multiple contenant 10 stylos préremplis (2 boîtes de 5).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32G.

Le stylo prérempli est réservé à l'utilisation par un seul patient.

Xultophy ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.

Xultophy ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

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

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Consulter la notice pour des instructions détaillées d'utilisation.

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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/947/001
EU/1/14/947/002
EU/1/14/947/003
EU/1/14/947/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 Septembre 2014
Date de dernier renouvellement : 08 Juillet 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2024

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