

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable
Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable
Chaque dose (0,2 ml) contient 10 microgrammes (μg) de lixisénatide (50 μg par ml).

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable
Chaque dose (0,2 ml) contient 20 microgrammes (μg) de lixisénatide (100 μg par ml).

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque dose contient 540 microgrammes de métacrésol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)
Solution limpide, incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lyxumia est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose initiale : le traitement est initié à la dose de 10 μg de lixisénatide, une fois par jour, pendant 14 jours.

Dose d'entretien : une dose d'entretien fixe de 20 μg de lixisénatide une fois par jour à partir du 15^{ème} jour.

Pour la dose initiale, Lyxumia 10 microgrammes solution injectable est disponible.

Pour la dose d'entretien, Lyxumia 20 microgrammes solution injectable est disponible.

Lorsque Lyxumia est ajouté à un traitement existant par la metformine, le traitement par la metformine peut être poursuivi à la même dose.

Lorsque Lyxumia est ajouté à un traitement existant par un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

L'ajout de Lyxumia à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de Lyxumia ne nécessite pas de surveillance glycémique spécifique. Toutefois, lorsque Lyxumia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une surveillance ou une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster les doses du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser le lixisénatide chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du lixisénatide chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

L'injection de Lyxumia se fait par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen, ou le bras. Lyxumia ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

L'injection est effectuée une fois par jour dans l'heure qui précède n'importe quel repas de la journée. Il est préférable que l'injection prandiale de Lyxumia soit effectuée avant le même repas chaque jour, quand le repas le plus adapté a été choisi. En cas d'oubli d'une injection, la dose omise doit être injectée dans l'heure précédant le repas suivant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il n'y a pas d'expérience clinique du traitement par le lixisénatide chez les patients présentant un diabète de type 1 et ce produit ne doit pas être utilisé chez ces patients. Le lixisénatide ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Quelques patients traités par le lixisénatide ont présenté une pancréatite aiguë, cependant aucun lien de causalité n'a été établi. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë : une douleur abdominale sévère et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, le lixisénatide doit être arrêté ; en cas de confirmation de pancréatite aiguë, le traitement par le lixisénatide ne doit pas être repris. Il convient d'être prudent en cas d'antécédent de pancréatite.

Maladies gastro-intestinales sévères

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Le lixisénatide n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-

intestinale sévère, dont la gastroparésie sévère. Le lixisénatide n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance rénale

Il n'existe aucune expérience thérapeutique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou terminale. L'utilisation de Lyxumia n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Hypoglycémie

Les patients traités par Lyxumia avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec une insuline basale peuvent être exposés à un risque accru d'hypoglycémie. Une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. L'ajout du lixisénatide à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.2).

Médicaments concomitants

Un ralentissement de la vidange gastrique avec le lixisénatide peut réduire la vitesse d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Le lixisénatide doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide, une surveillance clinique attentive ou présentant un index thérapeutique étroit. Des recommandations spécifiques concernant l'administration de ces médicaments sont fournies dans la rubrique 4.5.

Populations non étudiées

Le lixisénatide n'a pas été étudié en association avec les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Déshydratation

Les patients traités par le lixisénatide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Excipients

Ce médicament contient du métacrésol, qui peut provoquer des réactions allergiques. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée, c'est à dire « sans sodium ».

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

Le lixisénatide est un peptide et n'est pas métabolisé par le cytochrome P450. Dans les études *in vitro*, le lixisénatide n'a pas modifié l'activité des isozymes du cytochrome P450 ni des transporteurs humains testés.

Le ralentissement de la vidange gastrique observé avec le lixisénatide est susceptible de réduire la vitesse de l'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les patients recevant des médicaments dont l'index thérapeutique est étroit ou nécessitant une surveillance clinique attentive doivent être étroitement suivis, en particulier lors de l'initiation du traitement par le lixisénatide. Ces médicaments doivent être administrés selon un schéma standardisé en fonction de la prise du lixisénatide. Si ces médicaments doivent être administrés avec des aliments, il est recommandé de les prendre, lorsque cela est possible, avec un repas au cours duquel le lixisénatide n'est pas administré. Des médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend principalement des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, doivent être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'injection de lixisénatide ; les patients devront en être informés.

Les formulations gastro-résistantes contenant des substances sensibles à la dégradation dans l'estomac doivent être administrées 1 heure avant ou 4 heures après l'injection de lixisénatide.

Paracétamol

Le paracétamol a été utilisé comme modèle médicamenteux afin d'évaluer l'effet du lixisénatide sur la vidange gastrique.

Après administration d'une dose unique de 1 000 mg de paracétamol, l'Aire Sous la Courbe (ASC) et le $t_{1/2}$ du paracétamol sont restés identiques quel que soit le moment de son administration (avant ou après l'injection de lixiséatide). Lorsque le paracétamol a été administré 1 heure ou 4 heures après 10 µg de lixiséatide, la C_{max} du paracétamol a été réduite de 29 % et de 31 % respectivement et le t_{max} médian a été retardé de 2,0 et 1,75 heures respectivement. Un allongement supplémentaire du t_{max} et une réduction de la C_{max} du paracétamol sont attendus avec la dose d'entretien de 20 µg.

Aucun effet n'a été observé sur la C_{max} et le t_{max} du paracétamol administré 1 heure avant le lixiséatide.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire, mais l'allongement du t_{max} observé lorsque le paracétamol est administré 1 à 4 heures après le lixiséatide doit être pris en compte lorsqu'un effet rapide du paracétamol est recherché.

Contraceptifs oraux

L'administration d'une dose unique d'un contraceptif oral (0,03 mg d'éthinylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) 1 heure avant ou 11 heures après 10 µg de lixiséatide n'a pas modifié la C_{max} , l'ASC, le $t_{1/2}$ ni le t_{max} de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

L'administration du contraceptif oral 1 heure avant ou 4 heures après le lixiséatide n'a pas modifié l'ASC ni le $t_{1/2}$ de l'éthinylestradiol ni du lévonorgestrel, mais a induit une diminution de la C_{max} de l'éthinylestradiol de 52 % et 39 % respectivement et de la C_{max} du lévonorgestrel de 46 % et 20 % respectivement ainsi qu'un retard du t_{max} médian de 1 à 3 heures.

La pertinence clinique de la diminution de la C_{max} est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

Atorvastatine

Le lixiséatide n'a pas affecté l'exposition à l'atorvastatine après administration concomitante de 20 µg de lixiséatide et de 40 mg d'atorvastatine le matin pendant 6 jours, tandis que la C_{max} a été réduite de 31 % et le t_{max} a été retardé de 3,25 heures.

Cet allongement du t_{max} n'a pas été observé lorsque l'atorvastatine a été administrée le soir et le lixiséatide le matin. Toutefois, dans ce cas, l'ASC et la C_{max} de l'atorvastatine ont augmenté de 27 % et 66 % respectivement.

Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes et aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est donc nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixiséatide.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Après administration concomitante de 25 mg de warfarine et administration répétée de 20 µg de lixiséatide, aucun effet n'a été observé sur l'ASC ni sur l'INR (« International Normalized Ratio »), tandis que la C_{max} a été réduite de 19 % et le t_{max} a été retardé de 7 heures.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire en cas d'administration conjointe avec le lixiséatide ; cependant, une surveillance fréquente de l'INR est recommandée pour les patients sous warfarine et/ou dérivés de la coumarine lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le lixiséatide.

Digoxine

Après administration concomitante de 20 µg de lixiséatide et de 0,25 mg de digoxine à l'état d'équilibre, l'ASC de la digoxine n'a pas été modifiée. Le t_{max} de la digoxine a été retardé de 1,5 heure et sa C_{max} a été réduite de 26 %.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de digoxine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixiséatide.

Ramipril

Après administration concomitante de 20 µg de lixiséatide et de 5 mg de ramipril pendant 6 jours, l'ASC du ramipril a augmenté de 21 % tandis que sa C_{max} a diminué de 63 %. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif (ramiprilate) n'ont pas été modifiées. Le t_{max} du ramipril et du ramiprilate a été retardé d'environ 2,5 heures.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de ramipril n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixiséatide.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lyxumia n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de Lyxumia chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu. Lyxumia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, période durant laquelle il est recommandé d'utiliser de l'insuline. En cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement par Lyxumia doit être arrêté.

Allaitement

Aucune donnée n'existe sur l'excrétion de Lyxumia dans le lait humain. Lyxumia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fécondité

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fécondité.

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

Le lixisénatide n'a que peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsque Lyxumia est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline basale, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Plus de 2 600 patients ont reçu Lyxumia seul ou en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à une insuline basale (avec ou sans metformine ou avec ou sans sulfamide hypoglycémiant) dans le cadre de 8 grandes études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les études cliniques ont été les nausées, les vomissements et les diarrhées. Ces réactions ont été pour la plupart légères et transitoires. De plus, des hypoglycémies (lorsque Lyxumia a été utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale) et des céphalées sont survenues.

Des réactions allergiques ont été rapportées chez 0,4 % des patients utilisant Lyxumia.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés pendant toute la durée du traitement au cours des études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif. Ce tableau présente les effets indésirables survenus avec une fréquence > 5 % dans le cas où cette fréquence a été plus élevée chez les patients traités par Lyxumia que chez les patients traités par les comparateurs. Il indique également les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % dans le groupe Lyxumia si cette fréquence a été plus de deux fois supérieure à celle observée chez les sujets traités par les comparateurs.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ à $<1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$.

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif pendant toute la durée du traitement (incluant la durée suivant la période de traitement principale de 24 semaines pour les études avec 76 semaines de traitement ou plus).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Grippe Infection des voies respiratoires supérieures Cystite Infection virale		
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (en association à un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale)	Hypoglycémie (en association à la metformine seule)		
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse Somnolence		
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Diarrhée	Dyspepsie		Retard de la vidange gastrique
Affections hépatobiliaires			Lithiase biliaire Cholécystite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Prurit au site d'injection		

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

Dans le cas d'une utilisation en monothérapie, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 1,7 % des patients traités par le lixisénatide et chez 1,6 % des patients traités par placebo. Dans le cas d'une utilisation en association à la metformine seule, un épisode d'hypoglycémie symptomatique

est survenu chez 7,0 % des patients utilisant le lixisénatide et chez 4,8 % des patients utilisant le placebo sur toute la durée du traitement.

Chez les patients prenant Lyxumia en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, une hypoglycémie symptomatique est survenue chez 22,0 % des patients traités par le lixisénatide et chez 18,4 % des patients recevant le placebo pendant toute la période de traitement (différence absolue de 3,6 %). Lorsque Lyxumia a été utilisé en association à une insuline basale avec ou sans metformine, une hypoglycémie symptomatique est survenue chez 42,1 % des patients traités par le lixisénatide et chez 38,9 % des patients recevant le placebo pendant toute la période de traitement (différence absolue de 3,2 %).

Pendant toute la durée du traitement, lorsque Lyxumia a été administré avec un sulfamide hypoglycémiant seul, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 22,7 % des patients traités par le lixisénatide et chez 15,2 % des patients traités par placebo (différence absolue de 7,5 %). Dans le cas d'une administration avec un sulfamide hypoglycémiant et une insuline basale, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 47,2 % des patients traités par le lixisénatide et chez 21,6 % des patients traités par placebo (différence absolue de 25,6 %).

Globalement, l'incidence des hypoglycémies symptomatiques sévères a été faible (0,4 % chez les patients utilisant le lixisénatide et 0,2 % chez les patients sous placebo) pendant toute la durée du traitement dans les études de phase III contrôlées par placebo.

Affections gastro-intestinales

Les nausées et les vomissements ont été les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant la période de traitement principale de 24 semaines. L'incidence des nausées a été plus élevée dans le groupe du lixisénatide (26,1 %) que dans le groupe placebo (6,2 %) et l'incidence des vomissements a été plus élevée dans le groupe du lixisénatide (10,5 %) que dans le groupe placebo (1,8 %). Les nausées et les vomissements ont été pour la plupart légers et transitoires ; ils sont survenus pendant les 3 premières semaines suivant l'instauration du traitement. Ils ont ensuite progressivement diminué durant les semaines qui ont suivi.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 3,9 % des patients recevant Lyxumia contre 1,4 % des patients sous placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines. La majorité des réactions ont été d'intensité légère et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement.

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par Lyxumia peuvent développer des anticorps anti-lixisénatide. À la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans les études contrôlées par placebo, 69,8 % des patients traités par lixisénatide ont été positifs pour ces anticorps. Le pourcentage de patients positifs pour les anticorps a été similaire à la fin de la période de traitement totale de 76 semaines. À la fin de la période de traitement principale de 24 semaines, 32,2 % des patients positifs pour les anticorps ont présenté une concentration d'anticorps supérieure à la limite inférieure de quantification et, à la fin de la période de traitement totale de 76 semaines, 44,7 % des patients ont présenté une concentration d'anticorps supérieure à la limite inférieure de quantification. Après l'arrêt du traitement, quelques patients positifs pour les anticorps ont fait l'objet d'un suivi ; parmi ces patients, 90% sont restés positifs à 3 mois et 30% à partir de 6 mois..

La variation de l'HbA_{1c} par rapport à l'inclusion est restée similaire, indépendamment du statut pour les anticorps (positif ou négatif).

Parmi les patients traités par le lixisénatide avec un résultat d'HbA_{1c} disponible, 79,3 % n'ont pas développé d'anticorps ou ont développé une concentration d'anticorps inférieure à la limite inférieure de quantification, tandis que les 20,7 % restants ont développé une concentration d'anticorps quantifiable. Dans le sous-groupe des patients (5,2 %) ayant les concentrations d'anticorps les plus élevées, l'amélioration moyenne de l'HbA_{1c} à la semaine 24 et à la semaine 76 a été comprise dans

l'intervalle cliniquement pertinent ; on a toutefois observé une variabilité de la réponse glycémique et 1,9 % n'ont pas montré de diminution de l'HbA_{1c}.

Le statut pour les anticorps (positif ou négatif) n'est pas prédictif de la diminution de l'HbA_{1c} chez un patient donné.

Il n'y a pas eu de différence de profil de tolérance global parmi les patients selon leur positivité pour les anticorps, à l'exception d'une augmentation de l'incidence de réactions au site d'injection (4,7 % chez les patients positifs pour les anticorps par rapport à 2,5 % chez les patients négatifs pour les anticorps pendant toute la période de traitement). La majorité des réactions au site d'injection ont été légères quel que soit le statut pour les anticorps.

Aucune réaction croisée n'a été observée avec le glucagon natif ni le GLP-1 endogène.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques potentiellement associées au lixisénatide (par ex. réaction anaphylactique, œdème et urticaire) ont été rapportées chez 0,4 % des patients traités par le lixisénatide, tandis que des réactions allergiques potentiellement associées sont survenues chez moins de 0,1 % des patients sous placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines. Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez 0,2 % des patients traités par le lixisénatide contre aucune dans le groupe placebo. La plupart de ces réactions allergiques ont été d'intensité légère.

Un cas de réaction anaphylactoïde a été notifié au cours des études cliniques sur le lixisénatide.

Fréquence cardiaque

Au cours d'une étude menée chez des volontaires sains, une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque a été observée après l'administration de 20 µg de lixisénatide. Des arythmies cardiaques, en particulier tachycardie (0,8 % contre < 0,1 %) et palpitations (1,5 % contre 0,8 %) ont été rapportées chez les patients traités par le lixisénatide par rapport aux patients recevant le placebo.

Sorties d'étude

Pendant la période de traitement principale de 24 semaines, l'incidence des arrêts du traitement pour événements indésirables a été de 7,4 % pour Lyxumia contre 3,2 % pour le placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe du lixisénatide ont été les nausées (3,1 %) et les vomissements (1,2 %).

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Pendant les études cliniques, des doses de lixisénatide atteignant 30 µg deux fois par jour ont été administrées à des patients présentant un diabète de type 2 dans le cadre d'une étude de 13 semaines. Une augmentation de l'incidence des troubles gastro-intestinaux a été observée.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient et la dose de lixisénatide prescrite doit être rétablie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Code ATC : A10BJ03

Mécanisme d'action

Le lixisénatide est un agoniste sélectif du récepteur du GLP-1. Le récepteur du GLP-1 est la cible du GLP-1 natif, une hormone incrétine endogène qui potentialise de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas.

L'action du lixisénatide résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation de la formation d'adénosine monophosphate cyclique (cAMP) intracellulaire. Le lixisénatide stimule la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie augmente mais pas lorsque la glycémie est normale, ce qui limite le risque d'hypoglycémie. En parallèle, la sécrétion de glucagon est inhibée. En cas d'hypoglycémie, le mécanisme de secours que constitue la sécrétion de glucagon est donc préservé.

Le lixisénatide ralentit la vidange gastrique, diminuant ainsi la vitesse à laquelle le glucose provenant des repas apparaît dans la circulation.

Effets pharmacodynamiques

Le lixisénatide administré une fois par jour améliore le contrôle glycémique des patients présentant un diabète de type 2 en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et post-prandiale.

Cet effet sur la glycémie post-prandiale a été confirmé dans une étude de 4 semaines comparant le lixisénatide au liraglutide 1,8 mg une fois par jour, en association à la metformine. La diminution de l'ASC_{0:30-4:30h} de la glycémie par rapport à l'inclusion après un repas test a été la suivante :

-12,61 mmol/L.h (-227,25 mg/dL.h) dans le groupe lixisénatide et -4,04 mmol/L.h (-72,83 mg/dL.h) dans le groupe liraglutide.

Cela a également été confirmé dans une étude de 8 semaines versus le liraglutide, administré avant le petit-déjeuner, en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine.

Efficacité clinique et tolérance

L'efficacité et la tolérance clinique de Lyxumia ont été évaluées dans neuf études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo incluant 4508 patients diabétiques de type 2 (2869 patients ont été randomisés dans le groupe lixisénatide, 47,5% d'hommes et 52,5% de femmes, dont 517 étaient âgés de 65 ans ou plus).

L'efficacité de Lyxumia a également été évaluée dans deux études cliniques réalisées en ouvert, randomisées, contrôlées versus comparateurs actifs (exénatide ou insuline glulisine) et dans une autre étude avec administration du lixisénatide au moment d'un repas (au total 1067 patients ont été randomisés dans le groupe lixisénatide).

L'efficacité et la tolérance de Lyxumia ont été évaluées chez des patients âgés de plus de 70 ans dans une étude spécifique contrôlée versus placebo (parmi les 176 patients randomisés dans le groupe lixisénatide, 62 patients étaient âgés de 75 ans ou plus).

De plus, les effets cardiovasculaires de Lyxumia ont été évalués dans une étude (ELIXA) réalisée en double aveugle, versus placebo incluant 6068 patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu (parmi les 3034 patients randomisés dans le groupe lixisénatide, 198 patients étaient âgés de 75 ans ou plus et 655 patients présentaient une insuffisance rénale modérée).

Dans les études de phase III terminées, il a été observé que 90 % des patients environ ont poursuivi le traitement à la dose d'entretien de 20 µg de Lyxumia une fois par jour à la fin de la période principale de traitement de 24 semaines.

- Contrôle glycémique

Traitement en association à des antidiabétiques oraux

Lyxumia, en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone ou à une association de ces agents, a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale 2 heures après un repas test comparativement au

placebo, à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines (tableaux 2 et 3). La diminution de l'HbA_{1c} a été significative avec Lyxumia une fois par jour, administré soit le matin soit le soir. Cet effet sur l'HbA_{1c} a été maintenu dans les études à long terme pour une durée atteignant 76 semaines.

Traitement en association à la metformine seule

Tableau 2 : Études contrôlées par placebo de l'association à la metformine (résultats à 24 semaines)

	Metformine en traitement de fond				
	Lixisépatide 20 µg (N = 160)	Placebo (N= 159)	Lixisépatide 20 µg		Placebo (N= 170)
			Matin (N= 255)	Soir (N= 255)	
HbA_{1c} moyenne (%)					
À l'inclusion					
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %					
Poids moyen (kg)					
À l'inclusion					
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Dans une étude contrôlée par comparateur actif, Lyxumia administré une fois par jour a entraîné une diminution de l'HbA_{1c} de -0,79 % par rapport à une réduction de -0,96 % avec l'exénatide deux fois par jour à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines (avec une différence moyenne entre les traitements de 0,17 % (IC à 95 % : 0,0033 ; 0,297) et un pourcentage similaire de patients ont atteint un niveau d'HbA_{1c} inférieur à 7 % dans le groupe lixisénatide (48,5 %) et dans le groupe exénatide (49,8 %).

L'incidence des nausées a été de 24,5 % dans le groupe lixisénatide contre 35,1 % dans le groupe exénatide deux fois par jour et l'incidence des hypoglycémies symptomatiques a été de 2,5 % dans le groupe lixisénatide contre 7,9 % dans le groupe exénatide pendant la période de traitement principale de 24 semaines.

Dans une étude ouverte de 24 semaines, le lixisénatide administré avant le repas principal de la journée a été non inférieur au lixisénatide administré avant le petit-déjeuner en terme de réduction d'HbA_{1c} (variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion: -0,65% versus -0,74%). Des baisses similaires d'HbA_{1c} ont été observées quel que soit le repas qui était le repas principal (petit-déjeuner, déjeuner ou dîner). A la fin de l'étude, 43,6% des patients (groupe repas principal) et 42,8% (groupe petit-déjeuner) ont atteint un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7%. Des nausées ont été rapportées chez 14,7% des patients (groupe repas principal) et 15,5% (groupe petit-déjeuner), et une hypoglycémie symptomatique chez 5,8% des patients (groupe repas principal) et 2,2% (groupe petit-déjeuner).

Traitement en association à un sulfamide hypoglycémiant seul ou avec la metformine.

Tableau 3 : Étude contrôlée par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant (résultats à 24 semaines)

	Sulfamide hypoglycémiant en traitement de fond avec ou sans metformine	
	Lixisénatide 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
HbA_{1c} moyenne (%)		
À l'inclusion	8,28	8,22
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,85	-0,10
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Poids moyen (kg)		
À l'inclusion	82,58	84,52
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-1,76	-0,93

Traitement en association à la pioglitazone seule ou en association avec la metformine

Au cours d'une étude clinique, l'addition du lixisénatide à la pioglitazone avec ou sans metformine, chez des patients insuffisamment contrôlés par la pioglitazone, a entraîné une diminution de l'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales de 0,90 %, en comparaison avec une réduction par rapport aux valeurs initiales de 0,34 % dans le groupe placebo à la fin de la période de traitement principal de 24 semaines. À la fin de la période de traitement principal 24 semaines, 52,3 % des patients traités par le lixisénatide avaient atteint une valeur d'HbA_{1c} inférieure à 7 % par rapport à 26,4 % des patients du groupe placebo.

Au cours de la période de traitement principal de 24 semaines, des nausées ont été rapportées chez 23,5 % des patients du groupe lixisénatide par rapport à 10,6 % du groupe placebo, et une hypoglycémie symptomatique a été notifiée chez 3,4 % des patients traités par le lixisénatide par rapport à 1,2 % du groupe placebo. *Traitement en association à une insuline basale*

Lyxumia, administré avec une insuline basale seule ou avec une association d'une insuline basale et de la metformine, ou avec une association d'une insuline basale et d'un sulfamide hypoglycémiant, a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA_{1c} et de la glycémie post-prandiale 2 heures après un repas test comparativement au placebo.

Tableau 4 : Études contrôlées par placebo en association à une insuline basale (résultats à 24 semaines)

	Insuline basale en traitement de fond Seule ou en association à la metformine		Insuline basale en traitement de fond Seule ou en association à un sulfamide hypoglycémiant *	
	Lixisénatide 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisénatide 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
HbA_{1c} moyenne (%)				
À l'inclusion	8,39	8,38	8,53	8,53
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Durée moyenne du traitement par insuline basale à l'inclusion (ans)	3,06	3,2	2,94	3,01
Évolution moyenne de la dose d'insuline basale (U)				
À l'inclusion	53,62	57,65	24,87	24,11
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Poids moyen (kg)				
À l'inclusion	87,39	89,11	65,99	65,60
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* Etude effectuée dans une population asiatique

Une étude clinique a été menée chez des patients naïfs à l'insuline insuffisamment contrôlés par des antidiabétiques oraux. Cette étude a comporté une période de 12 semaines avant randomisation (run-in) comprenant l'introduction et l'augmentation progressive de l'insuline glargine et d'une période de traitement de 24 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu soit du lixisénatide soit un placebo en association avec l'insuline glargine et la metformine, avec ou sans thiazolidinedione. L'insuline glargine a été titrée tout au long de cette période.

Au cours de la période de run-in de 12 semaines, l'addition et la titration de l'insuline glargine a permis d'obtenir une diminution approximative de l'HbA_{1c} de 1 %. L'addition du lixisénatide a entraîné une diminution significativement supérieure de l'HbA_{1c} de 0,71 % dans le groupe lixisénatide, par rapport à 0,40 % dans le groupe placebo. À la fin de la période de traitement de 24 semaines, 56,3 % des patients traités par le lixisénatide avaient atteint une HbA_{1c} inférieure à 7 % par rapport à 38,5 % du groupe placebo.

Au cours de la période de traitement de 24 semaines, 22,4 % des patients traités par le lixisénatide ont rapporté au moins un événement hypoglycémique symptomatique contre 13,5 % dans le groupe placebo. L'incidence de l'hypoglycémie a été principalement augmentée dans le groupe lixisénatide au cours des six premières semaines de traitement, tandis qu'elle a été similaire au groupe placebo par la suite.

Des patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale en association avec 1 à 3 antidiabétiques oraux ont été inclus dans une étude randomisée en ouvert évaluant différentes stratégies d'intensification de l'insuline. Après une période de 12 semaines de titration optimale avec l'insuline glargine ± metformine, les patients insuffisamment contrôlés ont été randomisés et traités pendant 26 semaines en ajoutant soit :

- du lixisénatide en 1 injection par jour,
- ou de l'insuline glulisine en une injection par jour (pour ces deux traitements, l'injection était effectuée avant le repas principal),
- ou de l'insuline glulisine en 3 injections par jour.

La réduction de l'HbA_{1c} était comparable entre les groupes (tableau 5).

Contrairement aux deux schémas thérapeutiques avec de l'insuline glulisine, le lixisénatide a réduit le poids corporel (tableau 5).

Le taux d'événements hypoglycémiques symptomatiques était inférieur avec le lixisénatide (36%) par rapport à l'insuline glulisine administrée une fois par jour et trois fois par jour (47% et 52%, respectivement).

Tableau 5: Etude contrôlée vs comparateur actif administré en association à une insuline basale ± metformine (résultats à la 26^{ème} semaine) – population en intention de traiter modifiée (ITTm)

	Lixisenatide	Insuline glulisine 1/j	Insuline glulisine 3/j
HbA_{1c} moyenne (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Variation des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,63	-0,58	-0,84
Différence des moindres carrés (DS) de lixisénatide versus IC 95%		-0,05 (0,059) (-0,170 à 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 à 0,328)
Poids corporel moyen (kg)	N = 297	N = 298	N = 295
Variation des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,63	+1,03	+1,37
Différence des moindres carrés (DS) de lixisénatide versus IC 95%		-1,66 (0,305) (-2,257 à -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 à -1,396)*

*p<0,0001

- Glycémie à jeun

Les diminutions de la glycémie à jeun obtenues avec Lyxumia ont été comprises entre 0,42 mmol/L et 1,19 mmol/L (7,6 mg/dL à 21,4 mg/dL) entre l'inclusion et la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans les études contrôlées par placebo.

- Glycémie post-prandiale

Le traitement par Lyxumia a entraîné des diminutions de la glycémie post-prandiale 2 heures après un repas test qui ont été statistiquement supérieures à celles obtenues avec le placebo, quel que soit le traitement de fond.

Les diminutions obtenues avec Lyxumia ont été comprises entre 4,51 mmol/L et 7,96 mmol/L (81,2 mg/dL à 143,3 mg/dL) entre l'inclusion et la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans toutes les études dans lesquelles la glycémie post-prandiale a été mesurée ; 26,2 à 46,8 % des patients ont présenté une glycémie post-prandiale à 2 heures inférieure à 7,8 mmol/L (140,4 mg/dL).

- Poids

Le traitement par Lyxumia en association à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant a entraîné un changement de poids durable par rapport à l'inclusion dans toutes les études contrôlées, dans un intervalle de -1,76 kg à -2,96 kg à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines. Un changement du poids de -0,38 kg à -1,80 kg par rapport à l'inclusion a aussi été constaté chez les patients traités par le lixisénatide recevant une dose stable d'insuline basale seule ou en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant.

Chez les patients ayant récemment commencé un traitement par l'insuline, le poids corporel est resté pratiquement inchangé dans le groupe lixisénatide tandis qu'il a augmenté dans le groupe placebo. Cette perte de poids a été maintenue dans les études à long terme pour une durée atteignant 76 semaines.

La perte de poids est indépendante de la survenue de nausées et de vomissements.

- Fonction bêta-cellulaire

Une amélioration de la fonction des cellules bêta a été observée dans les études cliniques réalisées avec Lyxumia, évaluée grâce au modèle d'homéostasie de la fonction bêta-cellulaire (HOMA-β). Chez des patients diabétiques de type 2 (n=20), en réponse à un bolus intraveineux de glucose, une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une amélioration de la seconde phase de sécrétion d'insuline ont été démontrées après administration d'une dose unique de Lyxumia.

- Évaluation cardiovasculaire

Aucune augmentation de la fréquence cardiaque moyenne n'a été observée chez les patients diabétiques de type 2 dans toutes les études de phase III contrôlées par placebo.

Des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique atteignant respectivement 2,1 mmHg et 1,5 mmHg ont été observées dans les études de phase III contrôlées par placebo.

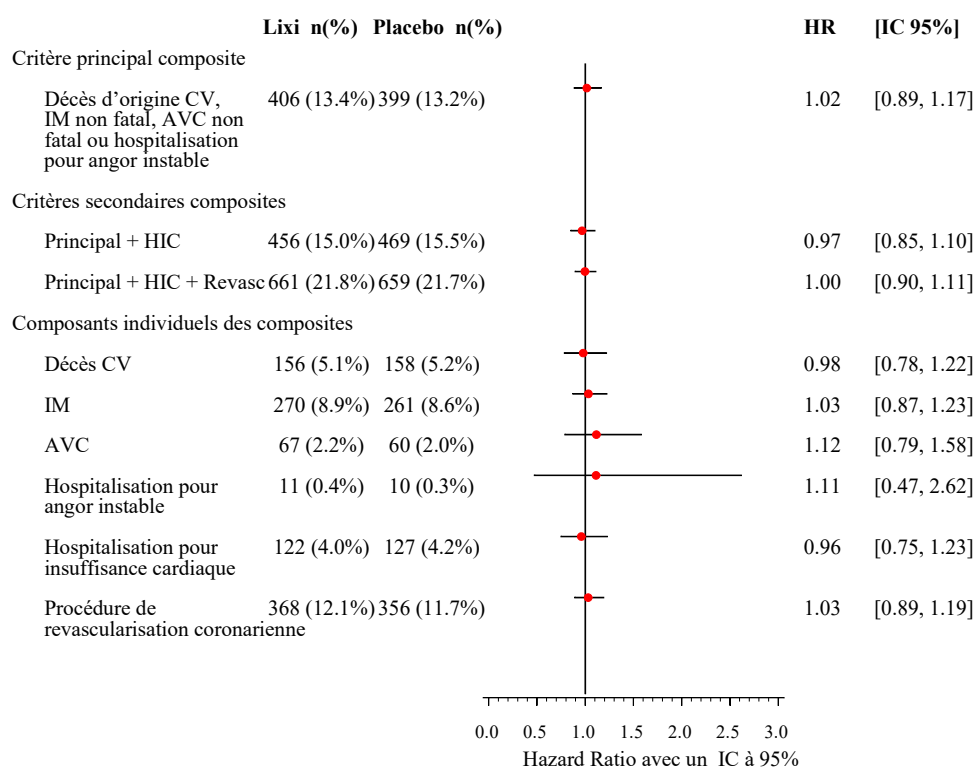
ELIXA était une étude randomisée, internationale, en double aveugle, versus placebo évaluant la sécurité cardiovasculaire (CV) d'un traitement par lixisénatide chez des patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu.

Au total, 6068 patients ont été randomisés 1 : 1 avec soit un placebo, soit lixisénatide 20 µg (après avoir reçu une dose initiale de 10 µg pendant les 2 premières semaines).

Quatre-vingt-seize pourcent des patients dans les deux groupes de traitement ont terminé l'étude conformément au protocole et le statut vital des patients était respectivement à la fin de l'étude de 99,0% pour le groupe lixisénatide et 98,6% pour le groupe placebo. La durée médiane de traitement était de 22,4 mois dans le groupe lixisénatide et 23,3 mois dans le groupe placebo, et la durée médiane de suivi était respectivement de 25,8 et 25,7 mois. L'HbA1c moyenne (±DS) dans les groupes lixisénatide et placebo était respectivement de 7,72 (±1,32)% et 7,64 (±1,28)% à l'inclusion et 7,46 (±1,51)% et 7,61 (±1,48)% au 24^{ème} mois.

Les résultats d'efficacité du critère principal composite et des critères secondaires composites, ainsi que les résultats de tous les composants individuels des critères composites sont présentés en Figure 1.

Figure 1 : Forest plot : analyses de chaque évènement cardiovasculaire pris individuellement – population en ITT



CV : cardiovasculaire ; IM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque ; Revasc : procédure de revascularisation coronarienne ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance.

Sujets âgés

Sujets âgés (≥ 70 ans)

L'efficacité et la tolérance de Lyxumia ont été évaluées chez des patients diabétiques de type 2 âgés de 70 ans ou plus dans une étude clinique réalisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, pendant 24 semaines. Les patients fragiles suivants ont été exclus : les patients à risque de malnutrition, les patients ayant présenté des évènements cardiovasculaires récents et les patients présentant une déficience cognitive modérée à grave. Au total, 350 patients ont été randomisés (1:1), 37% étaient âgés de 75 ans ou plus (n=131) et 31% présentaient une insuffisance rénale modérée (n=107). Les patients ont reçu en traitement de fond des doses stables d'un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) et /ou de l'insuline basale. Les sulfonylurées et les glinides n'étaient pas utilisés en association à l'insuline basale en traitement de fond.

Le lixisénatide a amélioré l'HbA1c de manière significative par rapport à une HbA1c moyenne à l'inclusion de 8,0% (variation de -0,64% versus placebo ; IC 95% : -0,810% à -0,464% ; $p < 0,0001$).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée chez des patients présentant un diabète de type 2, la vitesse d'absorption du lixisénatide est rapide et n'est pas influencée par la dose administrée. Indépendamment de la dose et du mode d'administration (dose unique ou doses multiples) du lixisénatide, son t_{max} médian est de 1 à 3,5 heures chez les patients présentant un diabète de type 2. Aucune différence cliniquement pertinente de la vitesse d'absorption n'a été constatée entre l'administration sous-cutanée de lixisénatide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution

La liaison du lixisénatide aux protéines humaines est modérée (55 %).

Après administration sous-cutanée, le volume de distribution apparent du lixisénatide (V_z/F) est d'environ 100 l.

Biotransformation et élimination

En tant que peptide, le lixisénatide est éliminé par filtration glomérulaire puis par réabsorption tubulaire et dégradation métabolique ultérieure, avec pour résultat des peptides de plus petite taille et des acides aminés qui sont réintroduits dans le métabolisme des protéines.

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

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft-Gault de 60-90 ml/min), modérée (clairance de la créatinine de 30-60 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine de 15-30 ml/min), l'ASC a été augmentée respectivement de 46 %, 51% et 87%.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Comme le lixisénatide est éliminé principalement par le rein, aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance hépatique aiguë ou chronique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique du lixisénatide.

Sexe

Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lixisénatide.

Race

L'origine ethnique n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du lixisénatide d'après les résultats d'études pharmacocinétiques incluant des sujets blancs, japonais et chinois.

Patients âgés

L'âge n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du lixisénatide.

Dans une étude pharmacocinétique incluant des sujets âgés non diabétiques, l'administration de 20 µg de lixisénatide a entraîné une augmentation moyenne de 29 % de l'ASC du lixisénatide dans la population de sujets âgés (11 sujets âgés de 65 à 74 ans et 7 sujets âgés de 75 ans et plus) comparativement à 18 sujets de 18 à 45 ans. Cette augmentation est probablement liée à une fonction rénale diminuée dans le groupe le plus âgé.

Poids

Le poids n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'ASC du lixisénatide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans des études de carcinogénicité par voie sous-cutanée sur deux ans, des tumeurs de la thyroïde à cellules C non létales ont été observées chez les rats et les souris et sont considérées comme étant provoquées par un mécanisme non génotoxique médié par les récepteurs du GLP-1 auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. Des hyperplasies et des adénomes des cellules C ont été observés à toutes les posologies chez le rat et la dose sans effet indésirable observé (*no observed adverse effect level*, NOAEL) n'a pas pu être définie. Chez la souris, ces effets sont survenus pour une exposition 9,3 fois supérieure à celle de l'homme à dose thérapeutique. Aucune tumeur à cellules C n'a été observée chez la souris. Chez le rat, les tumeurs à cellules C ont été observées pour une exposition d'environ 900 fois celle de l'homme à dose thérapeutique. Dans une étude de cancérogénicité par voie sous-cutanée de deux ans chez la souris, 3 cas d'adénocarcinome de l'endomètre ont été observés dans le groupe de la dose intermédiaire, l'augmentation étant statistiquement significative, correspondant à un ratio d'exposition de 97. Aucun effet associé au traitement n'a été mis en évidence.

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité des rats mâles et femelles. Des lésions testiculaires et épидидymaires réversibles ont été observées chez le chien avec un traitement par le lixisénatide. Aucun effet associé au traitement sur la spermatogenèse n'a été observé chez les hommes sains. Au cours des études sur le développement embryofœtal, des malformations, des retards de croissance, des retards d'ossification et des effets sur le squelette ont été observés chez le rat à toutes les posologies (pour une exposition 5 fois supérieure à celle de l'homme) et chez le lapin à des doses élevées (pour une exposition 32 fois supérieure à celle de l'homme) de lixisénatide. Dans les deux espèces, une légère toxicité maternelle s'est manifestée via une consommation alimentaire faible et une réduction du poids corporel. La croissance néo-natale a été réduite chez les rats mâles exposés à des doses élevées de lixisénatide en fin de gestation et pendant la lactation, et une légère augmentation de la mortalité des petits a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol à 85 %
Acétate de sodium trihydraté
Méthionine
Métacrésol
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Solution d'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Après première utilisation : 14 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.
À conserver à distance du compartiment de congélation.

Après première utilisation :

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Ne pas conserver avec l'aiguille fixée sur le stylo. Remettre le capuchon sur le stylo après utilisation afin de le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche en verre de type I avec un piston en caoutchouc (bromobutyle), une membrane fixée par un anneau en aluminium serti avec joints laminés (caoutchouc de bromobutyle à l'intérieur et polyisoprène à l'extérieur). Chaque cartouche est assemblée dans un stylo injecteur jetable.

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable

Chaque stylo pré-rempli vert contient 3 ml de solution et délivre 14 doses de 10 µg.

Boîte contenant 1 stylo prérempli vert.

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

Chaque stylo pré-rempli bordeaux contient 3 ml de solution et délivre 14 doses de 20 µg.

Boîte contenant 1, 2 et 6 stylos pré-remplis bordeaux.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Lyxumia peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo jetable de 29 à 32 Gauge. Les aiguilles ne sont pas incluses.

Il convient d'indiquer au patient qu'il doit jeter l'aiguille après utilisation conformément aux exigences locales et conserver le stylo sans aiguille fixée, pour éviter toute contamination et un éventuel blocage de l'aiguille. Le stylo doit être utilisé sur un seul patient.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable

EU/1/12/811/001 (1 stylo prérempli)

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

EU/1/12/811/002 (1 stylo pré-rempli)

EU/1/12/811/003 (2 stylos pré-remplis)

EU/1/12/811/004 (6 stylos pré-remplis)

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

Date de première autorisation : 01 Février 2013

Date de dernier renouvellement : 18 Septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kit d'initiation du traitement

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable

Chaque dose (0,2 ml) contient 10 microgrammes (μg) de lixisénatide (50 μg par ml).

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

Chaque dose (0,2 ml) contient 20 microgrammes (μg) de lixisénatide (100 μg par ml).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque dose contient 540 microgrammes de métacrésol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide, incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lyxumia est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose initiale : le traitement est initié à la dose de 10 μg de lixisénatide, une fois par jour, pendant 14 jours.

Dose d'entretien : une dose d'entretien fixe de 20 μg de lixisénatide une fois par jour à partir du 15^{ème} jour.

Lorsque Lyxumia est ajouté à un traitement existant par la metformine, le traitement par la metformine peut être poursuivi à la même dose.

Lorsque Lyxumia est ajouté à un traitement existant par un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

L'ajout de Lyxumia à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé à cause d'une augmentation du risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de Lyxumia ne nécessite pas de surveillance glycémique spécifique. Toutefois, lorsque Lyxumia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une surveillance ou une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster les doses du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser le lixisénatide chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du lixisénatide chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

L'injection de Lyxumia se fait par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen, ou le bras. Lyxumia ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

L'injection est effectuée une fois par jour dans l'heure qui précède n'importe quel repas de la journée. Il est préférable que l'injection prandiale de Lyxumia soit effectuée avant le même repas chaque jour, quand le repas le plus adapté a été choisi. En cas d'oubli d'une injection, la dose omise doit être injectée dans l'heure précédant le repas suivant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il n'y a pas d'expérience clinique du traitement par le lixisénatide chez les patients présentant un diabète de type 1 et ce produit ne doit pas être utilisé chez ces patients. Le lixisénatide ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Quelques patients traités par le lixisénatide ont présenté une pancréatite aiguë, cependant aucun lien de causalité n'a été établi. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë : une douleur abdominale sévère et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, le lixisénatide doit être arrêté ; en cas de confirmation de pancréatite aiguë, le traitement par le lixisénatide ne doit pas être repris. Il convient d'être prudent en cas d'antécédent de pancréatite.

Maladies gastro-intestinales sévères

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Le lixisénatide n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-

intestinale sévère, dont la gastroparésie sévère. Le lixisénatide n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance rénale

Il n'existe aucune expérience thérapeutique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou terminale. L'utilisation de Lyxumia n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Hypoglycémie

Les patients traités par Lyxumia avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec une insuline basale peuvent être exposés à un risque accru d'hypoglycémie. Une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. L'ajout du lixisénatide à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.2).

Médicaments concomitants

Un ralentissement de la vidange gastrique avec le lixisénatide peut réduire la vitesse d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Le lixisénatide doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide, une surveillance clinique attentive ou présentant un index thérapeutique étroit. Des recommandations spécifiques concernant l'administration de ces médicaments sont fournies dans la rubrique 4.5.

Populations non étudiées

Le lixisénatide n'a pas été étudié en association avec les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Déshydratation

Les patients traités par le lixisénatide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Excipients

Ce médicament contient du métacrésol, qui peut provoquer des réactions allergiques. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée, c'est à dire « sans sodium ».

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

Le lixisénatide est un peptide et n'est pas métabolisé par le cytochrome P450. Dans les études *in vitro*, le lixisénatide n'a pas modifié l'activité des isozymes du cytochrome P450 ni des transporteurs humains testés.

Le ralentissement de la vidange gastrique observé avec le lixisénatide est susceptible de réduire la vitesse de l'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les patients recevant des médicaments dont l'index thérapeutique est étroit ou nécessitant une surveillance clinique attentive doivent être étroitement suivis, en particulier lors de l'initiation du traitement par le lixisénatide. Ces médicaments doivent être administrés selon un schéma standardisé en fonction de la prise du lixisénatide. Si ces médicaments doivent être administrés avec des aliments, il est recommandé de les prendre, lorsque cela est possible, avec un repas au cours duquel le lixisénatide n'est pas administré. Des médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend principalement des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, doivent être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'injection de lixisénatide ; les patients devront en être informés.

Les formulations gastro-résistantes contenant des substances sensibles à la dégradation dans l'estomac doivent être administrées 1 heure avant ou 4 heures après l'injection de lixisénatide.

Paracétamol

Le paracétamol a été utilisé comme modèle médicamenteux afin d'évaluer l'effet du lixisénatide sur la vidange gastrique. Après administration d'une dose unique de 1 000 mg de paracétamol, l'Aire Sous la Courbe (ASC) et le $t_{1/2}$ du paracétamol sont restés identiques quel que soit le moment de son administration (avant ou après l'injection de lixisénatide). Lorsque le paracétamol a été administré 1 heure ou 4 heures après 10 µg de lixisénatide, la C_{max} du paracétamol a été réduite de 29 % et de 31 % respectivement et le t_{max} médian a été retardé de 2,0 et 1,75 heures respectivement. Un allongement supplémentaire du t_{max} et une réduction de la C_{max} du paracétamol sont attendus avec la dose d'entretien de 20 µg.

Aucun effet n'a été observé sur la C_{max} et le t_{max} du paracétamol administré 1 heure avant le lixisénatide.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire, mais l'allongement du t_{max} observé lorsque le paracétamol est administré 1 à 4 heures après le lixisénatide doit être pris en compte lorsqu'un effet rapide du paracétamol est recherché.

Contraceptifs oraux

L'administration d'une dose unique d'un contraceptif oral (0,03 mg d'éthinylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) 1 heure avant ou 11 heures après 10 µg de lixisénatide n'a pas modifié la C_{max} , l'ASC, le $t_{1/2}$ ni le t_{max} de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

L'administration du contraceptif oral 1 heure avant ou 4 heures après le lixisénatide n'a pas modifié l'ASC ni le $t_{1/2}$ de l'éthinylestradiol ni du lévonorgestrel, mais a induit une diminution de la C_{max} de l'éthinylestradiol de 52 % et 39 % respectivement et de la C_{max} du lévonorgestrel de 46 % et 20 % respectivement ainsi qu'un retard du t_{max} médian de 1 à 3 heures.

La pertinence clinique de la diminution de la C_{max} est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

Atorvastatine

Le lixisénatide n'a pas affecté l'exposition à l'atorvastatine après administration concomitante de 20 µg de lixisénatide et de 40 mg d'atorvastatine le matin pendant 6 jours, tandis que la C_{max} a été réduite de 31 % et le t_{max} a été retardé de 3,25 heures.

Cet allongement du t_{max} n'a pas été observé lorsque l'atorvastatine a été administrée le soir et le lixisénatide le matin. Toutefois, dans ce cas, l'ASC et la C_{max} de l'atorvastatine ont augmenté de 27 % et 66 % respectivement.

Ces modifications ne sont pas cliniquement pertinentes et aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est donc nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixisénatide.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Après administration concomitante de 25 mg de warfarine et administration répétée de 20 µg de lixisénatide, aucun effet n'a été observé sur l'ASC ni sur l'INR (« International Normalized Ratio »), tandis que la C_{max} a été réduite de 19 % et le t_{max} a été retardé de 7 heures.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire en cas d'administration conjointe avec le lixisénatide ; cependant, une surveillance fréquente de l'INR est recommandée pour les patients sous warfarine et/ou dérivés de la coumarine lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le lixisénatide.

Digoxine

Après administration concomitante de 20 µg de lixisénatide et de 0,25 mg de digoxine à l'état d'équilibre, l'ASC de la digoxine n'a pas été modifiée. Le t_{max} de la digoxine a été retardé de 1,5 heure et sa C_{max} a été réduite de 26 %.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de digoxine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixisénatide.

Ramipril

Après administration concomitante de 20 µg de lixisénatide et de 5 mg de ramipril pendant 6 jours, l'ASC du ramipril a augmenté de 21 % tandis que sa C_{max} a diminué de 63 %. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif (ramiprilate) n'ont pas été modifiées. Le t_{max} du ramipril et du ramiprilate a été retardé d'environ 2,5 heures.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose de ramipril n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le lixisénatide.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lyxumia n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de Lyxumia chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu. Lyxumia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, période durant laquelle il est recommandé d'utiliser de l'insuline. En cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement par Lyxumia doit être arrêté.

Allaitement

Aucune donnée n'existe sur l'excrétion de Lyxumia dans le lait humain. Lyxumia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fécondité

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fécondité.

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

Le lixisénatide n'a que peu ou pas effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsque Lyxumia est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline basale, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Plus de 2 600 patients ont reçu Lyxumia seul ou en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à une insuline basale (avec ou sans metformine ou avec ou sans sulfamide hypoglycémiant) dans le cadre de 8 grandes études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les études cliniques ont été les nausées, les vomissements et les diarrhées. Ces réactions ont été pour la plupart légères et transitoires. De plus, des hypoglycémies (lorsque Lyxumia a été utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale) et des céphalées sont survenues.

Des réactions allergiques ont été rapportées chez 0,4 % des patients utilisant Lyxumia.

Tableau reprenant la liste des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés pendant toute la durée du traitement au cours des études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif. Ce tableau présente les effets indésirables survenus avec une fréquence > 5 % dans le cas où cette fréquence a été plus élevée chez les patients traités par Lyxumia que chez les patients traités par les comparateurs. Il indique également les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % dans le groupe Lyxumia si cette fréquence a été plus de deux fois supérieure à celle observée chez les sujets traités par les comparateurs.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ à $<1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$.

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif pendant toute la durée du traitement (incluant la durée suivant la période de traitement principale de 24 semaines pour les études avec 76 semaines de traitement ou plus).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Grippe Infection des voies respiratoires supérieures Cystite Infection virale		
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (en association à un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale)	Hypoglycémie (en association à la metformine seule)		
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse Somnolence		
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Diarrhée	Dyspepsie		Retard de la vidange gastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire	
Affections hépatobiliaires			Lithiase biliaire Cholécystite	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Prurit au site d'injection		

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

Dans le cas d'une utilisation en monothérapie, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 1,7 % des patients traités par le lixisénatide et chez 1,6 % des patients traités par placebo. Dans le

cas d'une utilisation en association à la metformine seule, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 7,0 % des patients utilisant le lixisénatide et chez 4,8 % des patients utilisant le placebo sur toute la durée du traitement.

Chez les patients prenant Lyxumia en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, une hypoglycémie symptomatique est survenue chez 22,0 % des patients traités par le lixisénatide et chez 18,4 % des patients recevant le placebo pendant toute la période de traitement (différence absolue de 3,6 %). Lorsque Lyxumia a été utilisé en association à une insuline basale avec ou sans metformine, une hypoglycémie symptomatique est survenue chez 42,1 % des patients traités par le lixisénatide et chez 38,9 % des patients recevant le placebo pendant toute la période de traitement (différence absolue de 3,2 %).

Pendant toute la durée du traitement, lorsque Lyxumia a été administré avec un sulfamide hypoglycémiant seul, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 22,7 % des patients traités par le lixisénatide et chez 15,2 % des patients traités par placebo (différence absolue de 7,5 %). Dans le cas d'une administration avec un sulfamide hypoglycémiant et une insuline basale, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 47,2 % des patients traités par le lixisénatide et chez 21,6 % des patients traités par placebo (différence absolue de 25,6 %).

Globalement, l'incidence des hypoglycémies symptomatiques sévères a été faible (0,4 % chez les patients utilisant le lixisénatide et 0,2 % chez les patients sous placebo) pendant toute la durée du traitement dans les études de phase III contrôlées par placebo.

Affections gastro-intestinales

Les nausées et les vomissements ont été les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant la période de traitement principale de 24 semaines. L'incidence des nausées a été plus élevée dans le groupe du lixisénatide (26,1 %) que dans le groupe placebo (6,2 %) et l'incidence des vomissements a été plus élevée dans le groupe du lixisénatide (10,5 %) que dans le groupe placebo (1,8 %). Les nausées et les vomissements ont été pour la plupart légers et transitoires ; ils sont survenus pendant les 3 premières semaines suivant l'instauration du traitement. Ils ont ensuite progressivement diminué durant les semaines qui ont suivi.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 3,9 % des patients recevant Lyxumia contre 1,4 % des patients sous placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines. La majorité des réactions ont été d'intensité légère et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement.

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par Lyxumia peuvent développer des anticorps anti-lixisénatide. À la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans les études contrôlées par placebo, 69,8 % des patients traités par lixisénatide ont été positifs pour ces anticorps. Le pourcentage de patients positifs pour les anticorps a été similaire à la fin de la période de traitement totale de 76 semaines. À la fin de la période de traitement principale de 24 semaines, 32,2 % des patients positifs pour les anticorps ont présenté une concentration d'anticorps supérieure à la limite inférieure de quantification et, à la fin de la période de traitement totale de 76 semaines, 44,7 % des patients ont présenté une concentration d'anticorps supérieure à la limite inférieure de quantification. Après l'arrêt du traitement, quelques patients positifs pour les anticorps ont fait l'objet d'un suivi ; parmi ces patients, 90% sont restés positifs à 3 mois et 30% à partir de 6 mois..

La variation de l'HbA_{1c} par rapport à l'inclusion est restée similaire, indépendamment du statut pour les anticorps (positif ou négatif).

Parmi les patients traités par le lixisénatide avec un résultat d'HbA_{1c} disponible, 79,3 % n'ont pas développé d'anticorps ou ont développé une concentration d'anticorps inférieure à la limite inférieure de quantification, tandis que les 20,7 % restants ont développé une concentration d'anticorps quantifiable. Dans le sous-groupe des patients (5,2 %) ayant les concentrations d'anticorps les plus

élevées, l'amélioration moyenne de l'HbA_{1c} à la semaine 24 et à la semaine 76 a été comprise dans l'intervalle cliniquement pertinent ; on a toutefois observé une variabilité de la réponse glycémique et 1,9 % n'ont pas montré de diminution de l'HbA_{1c}.

Le statut pour les anticorps (positif ou négatif) n'est pas prédictif de la diminution de l'HbA_{1c} chez un patient donné.

Il n'y a pas eu de différence de profil de tolérance global parmi les patients selon leur positivité pour les anticorps, à l'exception d'une augmentation de l'incidence de réactions au site d'injection (4,7 % chez les patients positifs pour les anticorps par rapport à 2,5 % chez les patients négatifs pour les anticorps pendant toute la période de traitement). La majorité des réactions au site d'injection ont été légères quel que soit le statut pour les anticorps.

Aucune réaction croisée n'a été observée avec le glucagon natif ni le GLP-1 endogène.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques potentiellement associées au lixisénatide (par ex. réaction anaphylactique, œdème et urticaire) ont été rapportées chez 0,4 % des patients traités par le lixisénatide, tandis que des réactions allergiques potentiellement associées sont survenues chez moins de 0,1 % des patients sous placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines. Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez 0,2 % des patients traités par le lixisénatide contre aucune dans le groupe placebo. La plupart de ces réactions allergiques ont été d'intensité légère.

Un cas de réaction anaphylactoïde a été notifié au cours des études cliniques sur le lixisénatide.

Fréquence cardiaque

Au cours d'une étude menée chez des volontaires sains, une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque a été observée après l'administration de 20 µg de lixisénatide. Des arythmies cardiaques, en particulier tachycardie (0,8 % contre < 0,1 %) et palpitations (1,5 % contre 0,8 %) ont été rapportées chez les patients traités par le lixisénatide par rapport aux patients recevant le placebo.

Sorties d'étude

Pendant la période de traitement principale de 24 semaines, l'incidence des arrêts du traitement pour événements indésirables a été de 7,4 % pour Lyxumia contre 3,2 % pour le placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe du lixisénatide ont été les nausées (3,1 %) et les vomissements (1,2 %).

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Pendant les études cliniques, des doses de lixisénatide atteignant 30 µg deux fois par jour ont été administrées à des patients présentant un diabète de type 2 dans le cadre d'une étude de 13 semaines. Une augmentation de l'incidence des troubles gastro-intestinaux a été observée.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient et la dose de lixisénatide prescrite doit être rétablie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Code ATC : A10BJ03

Mécanisme d'action

Le lixisénatide est un agoniste sélectif du récepteur du GLP-1. Le récepteur du GLP-1 est la cible du GLP-1 natif, une hormone incrétine endogène qui potentialise de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas.

L'action du lixisénatide résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation de la formation d'adénosine monophosphate cyclique (cAMP) intracellulaire. Le lixisénatide stimule la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie augmente mais pas lorsque la glycémie est normale, ce qui limite le risque d'hypoglycémie. En parallèle, la sécrétion de glucagon est inhibée. En cas d'hypoglycémie, le mécanisme de secours que constitue la sécrétion de glucagon est donc préservé.

Le lixisénatide ralentit la vidange gastrique, diminuant ainsi la vitesse à laquelle le glucose provenant des repas apparaît dans la circulation.

Effets pharmacodynamiques

Le lixisénatide administré une fois par jour améliore le contrôle glycémique des patients présentant un diabète de type 2 en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et post-prandiale.

Cet effet sur la glycémie post-prandiale a été confirmé dans une étude de 4 semaines comparant le lixisénatide au liraglutide 1,8 mg une fois par jour, en association à la metformine. La diminution de l'ASC_{0:30-4:30h} de la glycémie par rapport à l'inclusion après un repas test a été la suivante : -12,61 mmol/L.h (-227,25 mg/dL.h) dans le groupe lixisénatide et -4,04 mmol/L.h (-72,83 mg/dL.h) dans le groupe liraglutide.

Cela a également été confirmé dans une étude de 8 semaines versus le liraglutide, administré avant le petit-déjeuner, en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine.

Efficacité clinique et tolérance

L'efficacité et la tolérance clinique de Lyxumia ont été évaluées dans neuf études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo incluant 4508 patients diabétiques de type 2 (2869 patients ont été randomisés dans le groupe lixisénatide, 47,5% d'hommes et 52,5% de femmes, dont 517 étaient âgés de 65 ans ou plus).

L'efficacité de Lyxumia a également été évaluée dans deux études cliniques réalisées en ouvert, randomisées, contrôlées versus comparateurs actifs (exénatide ou insuline glulisine) et dans une autre étude avec administration du lixisénatide au moment d'un repas (au total 1067 patients ont été randomisés dans le groupe lixisénatide).

L'efficacité et la tolérance de Lyxumia ont été évaluées chez des patients âgés de plus de 70 ans dans une étude spécifique contrôlée versus placebo (parmi les 176 patients randomisés dans le groupe lixisénatide, 62 patients étaient âgés de 75 ans ou plus).

De plus, les effets cardiovasculaires de Lyxumia ont été évalués dans une étude (ELIXA) réalisée en double aveugle, versus placebo incluant 6068 patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu (parmi les 3034 patients randomisés dans le groupe lixisénatide, 198 patients étaient âgés de 75 ans ou plus et 655 patients présentaient une insuffisance rénale modérée).

Dans les études de phase III terminées, il a été observé que 90 % des patients environ ont poursuivi le traitement à la dose d'entretien de 20 µg de Lyxumia une fois par jour à la fin de la période principale de traitement de 24 semaines.

- Contrôle glycémique

Traitement en association à des antidiabétiques oraux

Lyxumia, en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone ou à une association de ces agents, a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale 2 heures après un repas test comparativement au

placebo, à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines (tableaux 2 et 3). La diminution de l'HbA_{1c} a été significative avec Lyxumia une fois par jour, administré soit le matin soit le soir. Cet effet sur l'HbA_{1c} a été maintenu dans les études à long terme pour une durée atteignant 76 semaines.

Traitement en association à la metformine seule

Tableau 2 : Études contrôlées par placebo de l'association à la metformine (résultats à 24 semaines)

	Metformine en traitement de fond				
	Lixisépatide 20 µg (N= 160)	Placebo (N= 159)	Lixisépatide 20 µg		Placebo (N= 170)
			Matin (N= 255)	Soir (N= 255)	
HbA_{1c} moyenne (%)					
À l'inclusion	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Poids moyen (kg)					
À l'inclusion	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

Dans une étude contrôlée par comparateur actif, Lyxumia administré une fois par jour a entraîné une diminution de l'HbA_{1c} de -0,79 % par rapport à une réduction de -0,96 % avec l'exénatide deux fois par jour à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines (avec une différence moyenne entre les traitements de 0,17 % ; IC à 95 % : 0,0033 ; 0,297) et un pourcentage similaire de patients ont atteint un niveau d'HbA_{1c} inférieur à 7 % dans le groupe lixisénatide (48,5 %) et dans le groupe exénatide (49,8 %).

L'incidence des nausées a été de 24,5 % dans le groupe lixisénatide contre 35,1 % dans le groupe exénatide deux fois par jour et l'incidence des hypoglycémies symptomatiques a été de 2,5 % dans le groupe lixisénatide contre 7,9 % dans le groupe exénatide pendant la période de traitement principale de 24 semaines.

Dans une étude ouverte de 24 semaines, le lixisénatide administré avant le repas principal de la journée a été non inférieur au lixisénatide administré avant le petit-déjeuner en terme de réduction d'HbA_{1c} (variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion: -0,65% versus -0,74%). Des baisses similaires d'HbA_{1c} ont été observées quel que soit le repas qui était le repas principal (petit-déjeuner, déjeuner ou dîner). A la fin de l'étude, 43,6% des patients (groupe repas principal) et 42,8% (groupe petit-déjeuner) ont atteint un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7%. Des nausées

ont été rapportées chez 14,7% des patients (groupe repas principal) et 15,5% (groupe petit-déjeuner), et une hypoglycémie symptomatique chez 5,8% des patients (groupe repas principal) et 2,2% (groupe petit-déjeuner).

Traitement en association à un sulfamide hypoglycémiant seul ou avec la metformine.

Tableau 3 : Étude contrôlée par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant (résultats à 24 semaines)

	Sulfamide hypoglycémiant en traitement de fond avec ou sans metformine	
	Lixisénatide 20 µg (N= 570)	Placebo (N= 286)
HbA_{1c} moyenne (%)		
À l'inclusion	8,28	8,22
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,85	-0,10
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	36,4	13,5
Poids moyen (kg)		
À l'inclusion	82,58	84,52
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-1,76	-0,93

Traitement en association à la pioglitazone seule ou en association avec la metformine

Au cours d'une étude clinique, l'addition du lixisénatide à la pioglitazone avec ou sans metformine, chez des patients insuffisamment contrôlés par la pioglitazone, a entraîné une diminution de l'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales de 0,90 %, en comparaison avec une réduction par rapport aux valeurs initiales de 0,34 % dans le groupe placebo à la fin de la période de traitement principal de 24 semaines. À la fin de la période de traitement principal 24 semaines, 52,3 % des patients traités par le lixisénatide avaient atteint une valeur d'HbA_{1c} inférieure à 7 % par rapport à 26,4 % des patients du groupe placebo.

Au cours de la période de traitement principal de 24 semaines, des nausées ont été rapportées chez 23,5 % des patients du groupe lixisénatide par rapport à 10,6 % du groupe placebo, et une hypoglycémie symptomatique a été notifiée chez 3,4 % des patients traités par le lixisénatide par rapport à 1,2 % du groupe placebo.

Traitement en association à une insuline basale

Lyxumia, administré avec une insuline basale seule ou avec une association d'une insuline basale et de la metformine, ou avec une association d'une insuline basale et d'un sulfamide hypoglycémiant, a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA_{1c} et de la glycémie post-prandiale 2 heures après un repas test comparativement au placebo.

Tableau 4 : Études contrôlées par placebo en association à une insuline basale (résultats à 24 semaines)

	Insuline basale en traitement de fond Seule ou en association à la metformine		Insuline basale en traitement de fond Seule ou en association à un sulfamide hypoglycémiant *	
	Lixisénatide 20 µg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisénatide 20 µg (N= 154)	Placebo (N= 157)
HbA_{1c} moyenne (%)				
À l'inclusion	8,39	8,38	8,53	8,53
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	28,3	12,0	35,6	5,2
Ancienneté moyenne du traitement par l'insuline basale à l'inclusion (ans)	3,06	3,2	2,94	3,01
Évolution moyenne de la dose d'insuline basale (U)				
À l'inclusion	53,62	57,65	24,87	24,11
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Poids moyen (kg)				
À l'inclusion	87,39	89,11	65,99	65,60
Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* Etude effectuée dans une population asiatique

Une étude clinique a été menée chez des patients naïfs à l'insuline insuffisamment contrôlés par des antidiabétiques oraux. Cette étude a comporté une période de 12 semaines avant randomisation (run-in) comprenant l'introduction et l'augmentation progressive de l'insuline glargine et d'une période de traitement de 24 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu soit du lixisénatide soit un placebo en association avec l'insuline glargine et la metformine, avec ou sans thiazolidinedione. L'insuline glargine a été titrée tout au long de cette période.

Au cours de la période de run-in de 12 semaines, l'addition et la titration de l'insuline glargine a permis d'obtenir une diminution approximative de l'HbA_{1c} de 1 %. L'addition du lixisénatide a entraîné une diminution significativement supérieure de l'HbA_{1c} de 0,71 % dans le groupe lixisénatide, par rapport à 0,40 % dans le groupe placebo. À la fin de la période de traitement de 24 semaines, 56,3 % des patients traités par le lixisénatide avaient atteint une HbA_{1c} inférieure à 7 % par rapport à 38,5 % du groupe placebo.

Au cours de la période de traitement de 24 semaines, 22,4 % des patients traités par le lixisénatide ont rapporté au moins un événement hypoglycémique symptomatique contre 13,5 % dans le groupe placebo. L'incidence de l'hypoglycémie a été principalement augmentée dans le groupe lixisénatide au cours des six premières semaines de traitement, tandis qu'elle a été similaire au groupe placebo par la suite.

Des patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale en association avec 1 à 3 antidiabétiques oraux ont été inclus dans une étude randomisée en ouvert évaluant différentes stratégies d'intensification de l'insuline. Après une période de 12 semaines de titration optimale avec l'insuline glargine ± metformine, les patients insuffisamment contrôlés ont été randomisés et traités pendant 26 semaines en ajoutant soit :

- du lixisenatide en 1 injection par jour,
- ou de l'insuline glulisine en une injection par jour (pour ces deux traitements, l'injection était effectuée avant le repas principal),
- ou de l'insuline glulisine en 3 injections par jour.

La réduction de l'HbA1c était comparable entre les groupes (tableau 5).

Contrairement aux deux schémas thérapeutiques avec de l'insuline glulisine, le lixisenatide a réduit le poids corporel (tableau 5).

Le taux d'événements hypoglycémiques symptomatiques était inférieur avec le lixisenatide (36%) par rapport à l'insuline glulisine administrée une fois par jour et trois fois par jour (47% et 52%, respectivement).

Tableau 5: Etude contrôlée vs comparateur actif administré en association à une insuline basale ± metformine (résultats à la 26^{ème} semaine) – population en intention de traiter modifiée (ITTm)

	Lixisenatide	Insuline glulisine 1/j	Insuline glulisine 3/j
HbA_{1c} moyenne (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Variation des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,63	-0,58	-0,84
Différence des moindres carrés (DS) de lixisenatide versus IC 95%		-0,05 (0,059) (-0,170 à 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 à 0,328)
Poids corporel moyen (kg)	N = 297	N = 298	N = 295
Variation des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,63	+1,03	+1,37
Différence des moindres carrés (DS) de lixisenatide versus IC 95%		-1,66 (0,305) (-2,257 à -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 à -1,396)*

*p<0,0001

- Glycémie à jeun

Les diminutions de la glycémie à jeun obtenues avec Lyxumia ont été comprises entre 0,42 mmol/L et 1,19 mmol/L (7,6 mg/dL à 21,4 mg/dL) entre l'inclusion et la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans les études contrôlées par placebo.

- Glycémie post-prandiale

Le traitement par Lyxumia a entraîné des diminutions de la glycémie post-prandiale 2 heures après un repas test qui ont été statistiquement supérieures à celles obtenues avec le placebo, quel que soit le traitement de fond.

Les diminutions obtenues avec Lyxumia ont été comprises entre 4,51 mmol/L et 7,96 mmol/L (81,2 mg/dL à 143,3 mg/dL) entre l'inclusion et la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans toutes les études dans lesquelles la glycémie post-prandiale a été mesurée ; 26,2 à 46,8 % des patients ont présenté une glycémie post-prandiale à 2 heures inférieure à 7,8 mmol/L (140,4 mg/dL).

- Poids

Le traitement par Lyxumia en association à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant a entraîné un changement de poids durable par rapport à l'inclusion dans toutes les études contrôlées, dans un intervalle de -1,76 kg à -2,96 kg à la fin de la période de traitement principale de 24 semaines. Un changement du poids de -0,38 kg à -1,80 kg par rapport à l'inclusion a aussi été constaté chez les patients traités par le lixiséatide recevant une dose stable d'insuline basale seule ou en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant.

Chez les patients ayant récemment commencé un traitement par l'insuline, le poids corporel est resté pratiquement inchangé dans le groupe lixiséatide tandis qu'il a augmenté dans le groupe placebo. Cette perte de poids a été maintenue dans les études à long terme pour une durée atteignant 76 semaines.

La perte de poids est indépendante de la survenue de nausées et de vomissements.

- Fonction bêta-cellulaire

Une amélioration de la fonction des cellules bêta a été observée dans les études cliniques réalisées avec Lyxumia, évaluée grâce au modèle d'homéostasie de la fonction bêta-cellulaire (HOMA- β). Chez des patients diabétiques de type 2 (n=20), en réponse à un bolus intraveineux de glucose, une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une amélioration de la seconde phase de sécrétion d'insuline ont été démontrées après administration d'une dose unique de Lyxumia.

- Évaluation cardiovasculaire

Aucune augmentation de la fréquence cardiaque moyenne n'a été observée chez les patients diabétiques de type 2 dans toutes les études de phase III contrôlées par placebo. Des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique atteignant respectivement 2,1 mmHg et 1,5 mmHg ont été observées dans les études de phase III contrôlées par placebo.

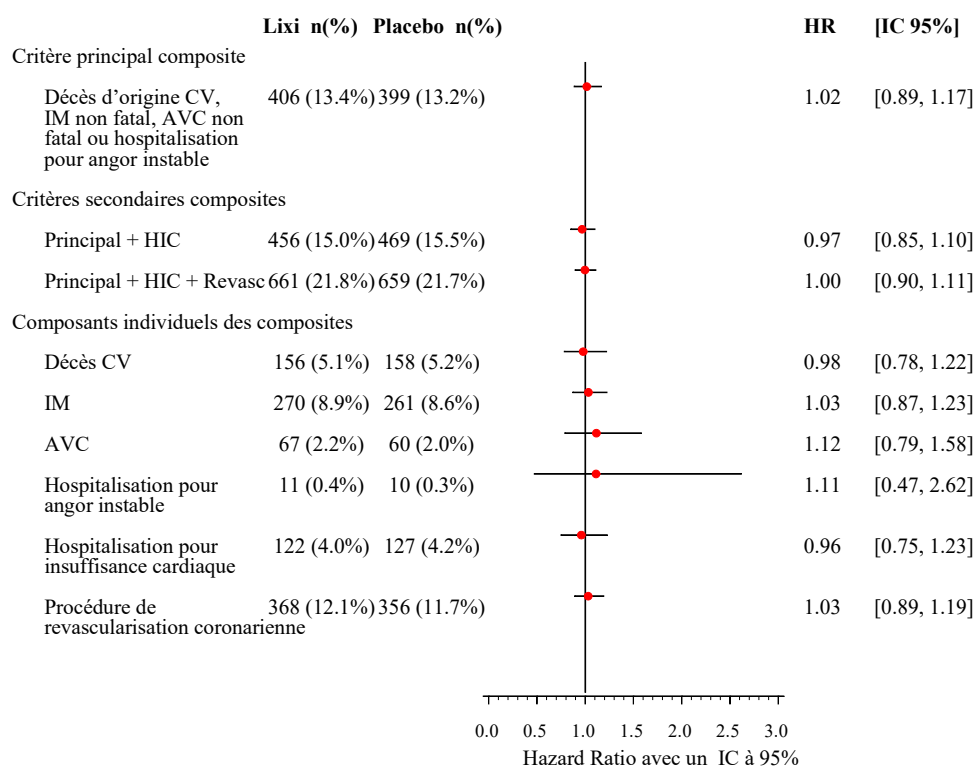
ELIXA était une étude randomisée, internationale, en double aveugle, versus placebo évaluant la sécurité cardiovasculaire (CV) d'un traitement par lixiséatide chez des patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu.

Au total, 6068 patients ont été randomisés 1 :1 avec soit un placebo, soit lixiséatide 20 μ g (après avoir reçu une dose initiale de 10 μ g pendant les 2 premières semaines).

Quatre-vingt-seize pourcent des patients dans les deux groupes de traitement ont terminé l'étude conformément au protocole et le statut vital des patients était respectivement à la fin de l'étude de 99,0% pour le groupe lixiséatide et 98,6% pour le groupe placebo. La durée médiane de traitement était de 22,4 mois dans le groupe lixiséatide et 23,3 mois dans le groupe placebo, et la durée médiane de suivi était respectivement de 25,8 et 25,7 mois. L'HbA1c moyenne (\pm DS) dans les groupes lixiséatide et placebo était respectivement de 7,72 (\pm 1,32)% et 7,64 (\pm 1,28)% à l'inclusion et 7,46 (\pm 1,51)% et 7,61 (\pm 1,48)% au 24^{ème} mois.

Les résultats d'efficacité du critère principal composite et des critères secondaires composites, ainsi que les résultats de tous les composants individuels des critères composites sont présentés en Figure 1.

Figure 1 : Forest plot : analyses de chaque évènement cardiovasculaire pris individuellement – population en ITT



CV : cardiovasculaire ; IM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque ; Revasc : procédure de revascularisation coronarienne ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance.

Sujets âgés

Sujets âgés (≥ 70 ans)

L'efficacité et la tolérance de Lyxumia ont été évaluées chez des patients diabétiques de type 2 âgés de 70 ans ou plus dans une étude clinique réalisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, pendant 24 semaines. Les patients fragiles suivants ont été exclus : les patients à risque de malnutrition, les patients ayant présenté des événements cardiovasculaires récents et les patients présentant une déficience cognitive modérée à grave. Au total, 350 patients ont été randomisés (1:1), 37% étaient âgés de 75 ans ou plus (n=131) et 31% présentaient une insuffisance rénale modérée (n=107). Les patients ont reçu en traitement de fond des doses stables d'un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) et /ou de l'insuline basale. Les sulfonylurées et les glinides n'étaient pas utilisés en association à l'insuline basale en traitement de fond.

Le lixisénatide a amélioré l'HbA1c de manière significative par rapport à une HbA1c moyenne à l'inclusion de 8,0% (variation de -0,64% versus placebo ; IC 95% : -0,810% à -0,464% ; $p < 0,0001$).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée chez des patients présentant un diabète de type 2, la vitesse d'absorption du lixisépatide est rapide et n'est pas influencée par la dose administrée. Indépendamment de la dose et du mode d'administration (dose unique ou doses multiples) du lixisépatide, son t_{max} médian est de 1 à 3,5 heures chez les patients présentant un diabète de type 2. Aucune différence cliniquement pertinente de la vitesse d'absorption n'a été constatée entre l'administration sous-cutanée de lixisépatide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution

La liaison du lixisépatide aux protéines humaines est modérée (55 %).

Après administration sous-cutanée, le volume de distribution apparent du lixisépatide (V_z/F) est d'environ 100 l.

Biotransformation et élimination

En tant que peptide, le lixisépatide est éliminé par filtration glomérulaire puis par réabsorption tubulaire et dégradation métabolique ultérieure, avec pour résultat des peptides de plus petite taille et des acides aminés qui sont réintroduits dans le métabolisme des protéines.

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

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft-Gault de 60-90 ml/min), modérée (clairance de la créatinine de 30-60 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine de 15-30 ml/min), l'ASC a été augmentée respectivement de 46 %, 51% et 87%.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Comme le lixisépatide est éliminé principalement par le rein, aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance hépatique aiguë ou chronique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique du lixisépatide.

Sexe

Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lixisépatide.

Race

L'origine ethnique n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du lixisépatide d'après les résultats d'études pharmacocinétiques incluant des sujets blancs, japonais et chinois.

Patients âgés

L'âge n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du lixisépatide.

Dans une étude pharmacocinétique incluant des sujets âgés non diabétiques, l'administration de 20 µg de lixisépatide a entraîné une augmentation moyenne de 29 % de l'ASC du lixisépatide dans la population de sujets âgés (11 sujets âgés de 65 à 74 ans et 7 sujets âgés de 75 ans et plus) comparativement à 18 sujets de 18 à 45 ans. Cette augmentation est probablement liée à une fonction rénale diminuée dans le groupe le plus âgé.

Poids

Le poids n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'ASC du lixisépatide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans des études de carcinogénicité par voie sous-cutanée sur deux ans, des tumeurs de la thyroïde à cellules C non létales ont été observées chez les rats et les souris et sont considérées comme étant provoquées par un mécanisme non génotoxique médié par les récepteurs du GLP-1 auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. Des hyperplasies et des adénomes des cellules C ont été observés à toutes les posologies chez le rat et la dose sans effet indésirable observé (*no observed adverse effect level*, NOAEL) n'a pas pu être définie. Chez la souris, ces effets sont survenus pour une exposition 9,3 fois supérieure à celle de l'homme à dose thérapeutique. Aucune tumeur à cellules C n'a été observée chez la souris. Chez le rat, les tumeurs à cellules C ont été observées pour une exposition d'environ 900 fois celle de l'homme à dose thérapeutique. Dans une étude de cancérogénicité par voie sous-cutanée de deux ans chez la souris, 3 cas d'adénocarcinome de l'endomètre ont été observés dans le groupe de la dose intermédiaire, l'augmentation étant statistiquement significative, correspondant à un ratio d'exposition de 97. Aucun effet associé au traitement n'a été mis en évidence.

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité des rats mâles et femelles. Des lésions testiculaires et épидидymaires réversibles ont été observées chez le chien avec un traitement par le lixisénatide. Aucun effet associé au traitement sur la spermatogenèse n'a été observé chez les hommes sains. Au cours des études sur le développement embryofœtal, des malformations, des retards de croissance, des retards d'ossification et des effets sur le squelette ont été observés chez le rat à toutes les posologies (pour une exposition 5 fois supérieure à celle de l'homme) et chez le lapin à des doses élevées (pour une exposition 32 fois supérieure à celle de l'homme) de lixisénatide. Dans les deux espèces, une légère toxicité maternelle s'est manifestée par une consommation alimentaire faible et une réduction du poids corporel. La croissance néo-natale a été réduite chez les rats mâles exposés à des doses élevées de lixisénatide en fin de gestation et pendant la lactation, et une légère augmentation de la mortalité des petits a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol à 85 %
Acétate de sodium trihydraté
Méthionine
Métacrésol
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Solution d'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Après première utilisation : 14 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.
À conserver à distance du compartiment de congélation.

Après première utilisation :

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.
Ne pas conserver avec l'aiguille fixée sur le stylo. Remettre le capuchon sur le stylo après utilisation afin de le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kit d'initiation du traitement

Cartouche en verre de type I avec un piston en caoutchouc (bromobutyle), une membrane fixée par un anneau en aluminium serti avec joints laminés (caoutchouc de bromobutyle à l'intérieur et polyisoprène à l'extérieur). Chaque cartouche est assemblée dans un stylo injecteur jetable.

Boîte contenant 1 stylo prérempli vert de Lyxumia 10 microgrammes solution injectable et 1 stylo prérempli bordeaux de Lyxumia 20 microgrammes solution injectable.

Chaque stylo prérempli vert contient 3 ml de solution et délivre 14 doses de 10 µg.

Chaque stylo prérempli bordeaux contient 3 ml de solution et délivre 14 doses de 20 µg.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Lyxumia peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo jetable de 29 à 32 Gauge. Les aiguilles ne sont pas incluses.

Il convient d'indiquer au patient qu'il doit jeter l'aiguille après utilisation conformément aux exigences locales et conserver le stylo sans aiguille fixée, pour éviter toute contamination et un éventuel blocage de l'aiguille. Le stylo doit être utilisé sur un seul patient.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/811/005 (1 stylo prérempli + 1 stylo prérempli)

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

Date de première autorisation : 01 Février 2013

Date de dernier renouvellement : 18 Septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **PSURs**

Les exigences pour la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et dans chaque mise à jour ultérieure publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- A la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- En cas de modification de la gestion des risques, en particulier lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact significatif sur le rapport bénéfice/risque du médicament, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (BOÎTE D'INITIATION)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable
Lixisénatide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose (0,2 ml) contient 10 microgrammes de lixisénatide (50 microgrammes par ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycérol à 85 %, acétate de sodium trihydraté, méthionine, métacrésol (voir la notice pour plus d'informations), acide chlorhydrique et solution d'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli de 3 ml (14 doses)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Jeter le stylo 14 jours après la première utilisation.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant la première utilisation

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver à distance du compartiment de congélation.

Après la première utilisation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Remettre le capuchon sur le stylo après utilisation pour le protéger de la lumière.

Ne pas conserver avec l'aiguille fixée sur le stylo.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/811/001 - 1 stylo

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyxumia 10

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (BOÎTE D'ENTRETIEN)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable
Lixisénatide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose (0,2 ml) contient 20 microgrammes de lixisénatide (100 microgrammes par ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycérol à 85 %, acétate de sodium trihydraté, méthionine, métacrésol (voir la notice pour plus d'informations), acide chlorhydrique et solution d'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli de 3 ml (14 doses)
2 stylos préremplis de 3 ml (2x14 doses)
6 stylos préremplis de 3 ml (6x14 doses)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Jeter le stylo 14 jours après la première utilisation.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant la première utilisation

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver à distance du compartiment de congélation.

Après la première utilisation :

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Remettre le capuchon sur le stylo après utilisation pour le protéger de la lumière.

Ne pas conserver avec l'aiguille fixée sur le stylo.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/811/002 - 1 stylo
EU/1/12/811/003 - 2 stylos
EU/1/12/811/004 - 6 stylos

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyxumia 20

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (KIT D'INITIATION DU TRAITEMENT DE 28 JOURS)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable
Lyxumia 20 microgrammes solution injectable
Lixisénatide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose (0,2 ml) contient 10 ou 20 microgrammes de lixisénatide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycérol à 85 %, acétate de sodium trihydraté, méthionine, métacrésol (voir la notice pour plus d'informations), acide chlorhydrique et solution d'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Kit d'initiation du traitement

Chaque kit de 2 stylos préremplis pour un schéma de traitement de 4 semaines contient :

1 stylo prérempli de 3 ml de 14 doses de 10 microgrammes

1 stylo prérempli de 3 ml de 14 doses de 20 microgrammes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

Imprimé à l'intérieur :

Lire attentivement le mode d'emploi avant d'utiliser les stylos Lyxumia.

Vous devez commencer votre traitement avec le stylo vert de Lyxumia 10 microgrammes.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Jeter le stylo 14 jours après la première utilisation.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATIONAvant la première utilisation

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver à distance du compartiment de congélation.

Après la première utilisation :

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Remettre le capuchon sur le stylo après utilisation pour le protéger de la lumière.

Ne pas conserver avec l'aiguille fixée sur le stylo.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/811/005 - 2 stylos

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lyxumia
10
20

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lyxumia 10 µg pour injection
Lixisénatide
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml (14 doses)

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lyxumia 20 µg pour injection
Lixisénatide
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml (14 doses)

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable Lyxumia 20 microgrammes solution injectable lixisénatide

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lyxumia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lyxumia
3. Comment utiliser Lyxumia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lyxumia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lyxumia et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active de Lyxumia est le lixisénatide.

Il s'agit d'un médicament injectable utilisé pour vous aider à contrôler votre taux de sucre dans le sang (glycémie) lorsqu'il est trop haut. Il s'utilise chez l'adulte présentant un diabète de type 2.

Lyxumia est utilisé avec d'autres médicaments contre le diabète lorsque ceux-ci ne sont pas suffisants pour contrôler votre glycémie. Ces médicaments sont notamment :

- les antidiabétiques oraux (notamment la metformine, la pioglitazone, les sulfamides hypoglycémisants) et/ou
- une insuline basale, c'est-à-dire une insuline qui agit toute la journée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lyxumia ?

N'utilisez jamais Lyxumia si :

- vous êtes allergique au lixisénatide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Lyxumia si :

- vous avez un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique (une complication du diabète survenant lorsque l'organisme n'a plus la capacité de dégrader le glucose à cause d'une insuffisance d'insuline), dans la mesure où ce médicament n'est pas adapté à votre maladie
- vous avez ou avez déjà eu une inflammation du pancréas (pancréatite)

- vous avez un grave problème à l'estomac ou à l'intestin, par exemple une maladie des muscles de l'estomac dénommée « gastroparésie », qui entraîne un ralentissement de la vidange de l'estomac
- vous présentez une maladie rénale sévère ou vous êtes sous dialyse, dans la mesure où l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée
- vous prenez aussi un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline basale. En effet, un épisode d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut survenir. Votre médecin pourra souhaiter vérifier votre glycémie et ensuite décider de réduire votre dose d'insuline basale ou de sulfamide hypoglycémiant. L'ajout de Lyxumia à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé
- vous prenez d'autres médicaments, car il existe d'autres médicaments, notamment des antibiotiques, des comprimés ou des gélules gastrorésistants, qui ne doivent pas séjourner trop longtemps dans l'estomac (voir rubrique Autres médicaments et Lyxumia)
- vous présentez des signes de déshydratation, par exemple en cas de vomissement, nausée et diarrhée. Il est important d'éviter la déshydratation en buvant beaucoup, en particulier lors du début du traitement par Lyxumia
- vous souffrez de problèmes cardiaques responsables d'un essoufflement ou d'un œdème des chevilles, l'expérience étant limitée dans ces cas.

Enfants et adolescents

Lyxumia n'a pas été étudié chez l'enfant ni chez l'adolescent de moins de 18 ans. Son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette classe d'âge.

Autres médicaments et Lyxumia

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

L'effet de certains médicaments que vous avalez peut être affecté par Lyxumia. Il peut être nécessaire de prendre certains médicaments, comme les antibiotiques ou les comprimés/gélules gastrorésistants qui ne doivent pas séjourner trop longtemps dans l'estomac, au moins une heure avant ou quatre heures après l'injection de Lyxumia.

Grossesse et allaitement

Lyxumia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les éventuels effets délétères de Lyxumia sur le fœtus ne sont pas connus.

Lyxumia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Le passage de Lyxumia dans le lait maternel n'est pas établi.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de Lyxumia avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline basale peut entraîner un épisode d'hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang). Une hypoglycémie peut diminuer votre capacité de concentration et vous risquez de ressentir des vertiges ou d'avoir sommeil. Si cela se produit, ne conduisez pas, n'utilisez pas d'outils et n'utilisez pas de machines.

Informations importantes concernant certains composants de Lyxumia

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient du métacrésol pouvant entraîner des réactions allergiques.

3. Comment utiliser Lyxumia

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Quelle quantité injecter

- La dose initiale est de 10 microgrammes une fois par jour pendant les 14 premiers jours, injectée avec le stylo **vert**.
- Ensuite, la dose sera de 20 microgrammes une fois par jour, injectée avec le stylo **bordeaux**.

Quand injecter Lyxumia

Injecter Lyxumia dans l'heure qui précède n'importe quel repas de la journée. Injecter Lyxumia de préférence avant le même repas chaque jour, lorsque vous avez choisi le repas le plus pratique pour votre injection.

Où injecter Lyxumia

Lyxumia doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée) au niveau de l'estomac (abdomen), dans la cuisse ou dans le bras.

Apprendre à utiliser les stylos préremplis

Avant d'utiliser le stylo pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous expliquera comment injecter Lyxumia.

- **Vous devez lire le « Mode d'emploi » fourni dans la boîte.**
- **Utilisez toujours le stylo comme décrit dans le « Mode d'emploi ».**

Autres informations importantes sur les stylos préremplis

Le « Mode d'emploi » donne des informations supplémentaires sur l'utilisation des stylos. Les éléments les plus importants sont les suivants :

- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Vous devez jeter les aiguilles après chaque utilisation dans un récipient approprié résistant à la perforation et suivre la réglementation locale sur ce sujet. Demandez à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien comment il convient d'éliminer les objets pointus ou tranchants.
- Utilisez uniquement les aiguilles compatibles avec le stylo Lyxumia (voir « Mode d'emploi »).
- **Vous devez activer votre stylo Lyxumia avant de l'utiliser pour la première fois**, pour assurer qu'il fonctionne bien et que la première dose injectée est la bonne.
- Si vous pensez que votre stylo Lyxumia a peut-être été endommagé, ne l'utilisez pas. Prenez-en un nouveau. N'essayez pas de réparer votre stylo.

Si vous avez utilisé plus de Lyxumia que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Lyxumia que vous n'auriez dû, prévenez immédiatement votre médecin. Une dose trop importante de Lyxumia peut entraîner des effets indésirables.

Si vous oubliez d'utiliser Lyxumia

Si vous oubliez une dose de Lyxumia, vous pouvez vous l'injecter dans l'heure qui précède le repas suivant. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser une injection oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Lyxumia

N'arrêtez pas d'utiliser Lyxumia sans avoir consulté votre médecin. Si vous arrêtez le traitement, votre taux de sucre dans le sang pourra augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques sévères (par exemple anaphylaxie) ont été rapportées peu fréquemment chez des patients recevant Lyxumia. Si vous présentez un gonflement du visage, de la langue ou de la gorge qui rendent votre respiration difficile, demandez immédiatement une aide médicale.

Arrêtez Lyxumia et consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants:

- Douleur intense et persistante dans l'abdomen (région de l'estomac) qui pourrait diffuser dans le dos, avec nausées et vomissements, pouvant indiquer une inflammation du pancréas (pancréatite).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Lyxumia pouvant affecter plus d'une personne traitée sur 10 (très fréquents) sont les nausées et les vomissements. Ces effets indésirables ont été le plus souvent légers et ont généralement disparu avec le temps.

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents peuvent affecter plus d'une personne traitée sur 10

- Diarrhée
- Maux de tête
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), en particulier lorsque Lyxumia est pris avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant.

Les signes avant-coureurs d'hypoglycémie peuvent inclure des sueurs froides, une pâleur et une froideur de la peau, des maux de tête, une somnolence, une faiblesse, des vertiges, une confusion ou une irritabilité, une sensation de faim, un rythme cardiaque rapide et une nervosité. Votre médecin vous indiquera que faire en cas d'hypoglycémie.

Vous avez plus de risque d'hypoglycémie si vous prenez aussi un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline basale. Votre médecin pourra réduire la dose de ces médicaments avant que vous ne commenciez à utiliser Lyxumia.

Effets indésirables fréquents : peuvent affecter jusqu'à une personne traitée sur 10

- Grippe
- Rhume (infection des voies respiratoires supérieures)
- Sensations vertigineuses
- Difficulté à digérer (dyspepsie)
- Dorsalgie
- Cystite
- Infection virale
- Faible taux de sucre dans le sang lorsque Lyxumia est administré avec la metformine
- Somnolence
- Réactions au site d'injection (tel que prurit)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à une personne traitée sur 100

- Urticaire
- Calculs biliaires
- Inflammation de la vésicule biliaire

Effets indésirables rares : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Ralentissement dans la vidange de l'estomac

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette

notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lyxumia

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Avant la première utilisation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas conserver avec l'aiguille fixée sur le stylo. À conserver à distance du compartiment de congélation.

En cours d'utilisation :

Le stylo peut être utilisé pendant 14 jours s'il est conservé à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. Ne pas conserver le stylo avec une aiguille fixée dessus. Lorsque vous n'utilisez pas le stylo, remettez le capuchon sur le stylo pour le protéger de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lyxumia

- La substance active est le lixisénatide.
- Lyxumia 10 microgrammes solution injectable : Chaque dose contient 10 microgrammes de lixisénatide (50 microgrammes par ml).
- Lyxumia 20 microgrammes solution injectable : Chaque dose contient 20 microgrammes de lixisénatide (100 microgrammes par ml).
- Les autres composants sont : glycérol à 85 %, acétate de sodium trihydraté, méthionine, métacrésol, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), solution d'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Lyxumia et contenu de l'emballage extérieur

Lyxumia est une solution injectable limpide et incolore (injection) présentée dans une cartouche en verre insérée dans un stylo prérempli.

Chaque stylo vert de Lyxumia 10 microgrammes solution injectable contient 3 ml de solution et délivre 14 doses de 10 microgrammes. Disponible en boîtes de 1 stylo prérempli.

Chaque stylo bordeaux de Lyxumia 20 microgrammes solution injectable contient 3 ml de solution et délivre 14 doses de 20 microgrammes.

Disponible en boîtes de 1, 2 ou 6 stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Un kit d'initiation du traitement est aussi proposé pour les 28 premiers jours de traitement. Il contient un stylo vert de Lyxumia 10 microgrammes solution injectable et un stylo bordeaux de Lyxumia 20 microgrammes solution injectable.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

France

Fabricant :

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
D – 65926 Frankfurt am Main
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800 536 389 (altre domande)

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Lyxumia 10 microgrammes solution injectable

Lixisénatide

MODE D'EMPLOI

Chaque stylo prérempli contient 14 doses, chaque dose contient **10 microgrammes** de lixisénatide dans **0,2 ml**.

Chapitre 1 - INFORMATIONS IMPORTANTES

Lisez attentivement ce mode d'emploi avant d'utiliser votre stylo Lyxumia.

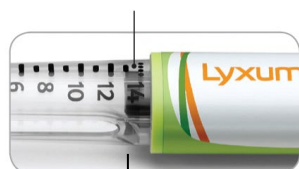
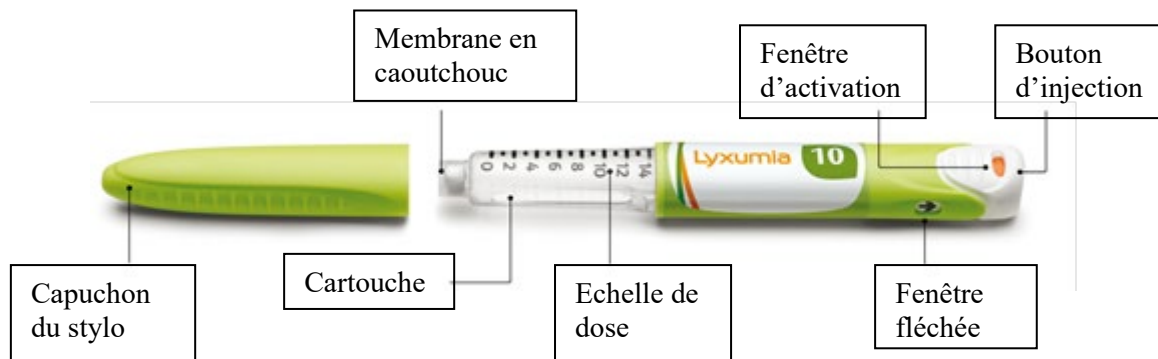
Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Informations sur le stylo Lyxumia

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

- **Injectez seulement une dose par jour.**
- Chaque stylo Lyxumia contient 14 doses présélectionnées. Vous n'avez pas à mesurer chaque dose.
- Faites-vous expliquer la technique d'injection correcte par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Lyxumia.
- Si vous ne vous sentez pas capable de respecter intégralement le mode d'emploi ou de manipuler le stylo (par exemple si vous avez des problèmes de vue), vous devez l'utiliser uniquement avec l'aide d'une personne qui peut suivre ce mode d'emploi.

À propos de votre stylo Lyxumia

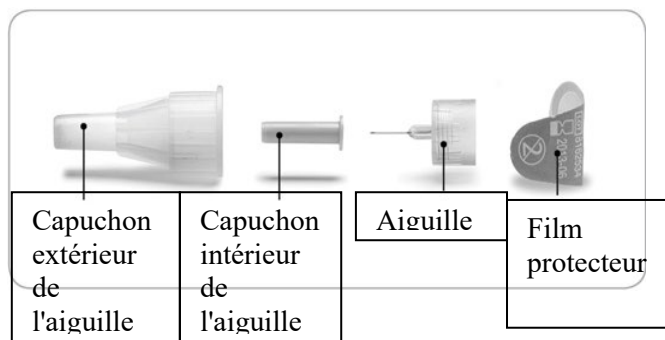


Piston noir

Le piston avancera le long de l'échelle de dose après chaque injection. Dans l'exemple ci-dessus, le nombre de doses indique que vous pouvez encore faire 13 injections.

- Ce stylo ne doit être utilisé que pour le traitement d'une seule personne. Ne le partagez pas avec quelqu'un d'autre.
- Vérifiez toujours l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous avez le bon stylo Lyxumia et que la date de péremption n'est pas dépassée. Utiliser le mauvais traitement peut être nuisible à votre santé.
- Ne tentez pas de retirer le liquide de la cartouche avec une seringue.

À propos de l'aiguille (fournie séparément)



- Utilisez uniquement des aiguilles approuvées pour être utilisées avec Lyxumia. Utilisez des aiguilles pour stylos jetables de diamètre 29 à 32 Gauge avec votre stylo Lyxumia. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère quel diamètre et quelle longueur d'aiguille vous conviennent le mieux.
- Si une autre personne vous fait l'injection, elle doit prendre des précautions particulières pour éviter toute blessure accidentelle avec l'aiguille et tout risque de contamination.
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Cela permettra d'éviter toute contamination de Lyxumia ou un éventuel blocage de l'aiguille.

Chapitre 2 - PRÉPARATION

- **Activez le stylo le jour de la première injection.**

Activez votre nouveau stylo pour la première fois

- **Avant d'injecter une dose** - avant l'injection vous devez d'abord éliminer le liquide en excès dans votre nouveau stylo. C'est le processus d'activation, qui ne doit se faire qu'une seule fois. Suivez les étapes 1 à 5 ci-dessous pour activer votre nouveau stylo.
- L'activation permet d'assurer que le stylo fonctionne correctement et que la première dose à injecter est correcte.
- L'activation **ne doit pas être répétée**. Sinon, vous n'obtiendrez pas les 14 doses de votre stylo Lyxumia.

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

Nouveau stylo avant activation

(fenêtre orange)



Stylo après activation, prêt pour les injections (fenêtre blanche)



Le stylo est activé et prêt pour les injections. La fenêtre reste blanche après l'activation.

Comment activer votre nouveau stylo Lyxumia ?

Étape 1 Enlevez le capuchon et vérifiez le stylo



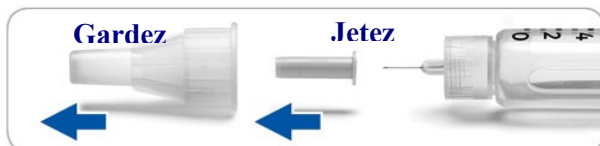
Vérifiez le liquide. Il doit être limpide, incolore et sans particule. Sinon, n'utilisez pas ce stylo. Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Vérifiez que la fenêtre d'activation est orange.

Étape 2 Fixez l'aiguille et retirez les capuchons de l'aiguille

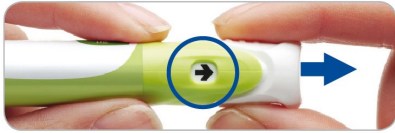


Utilisez toujours une **aiguille neuve** pour l'activation.
Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille.
Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la vissez au stylo.



Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille.
Retirez le capuchon extérieur et le capuchon intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille - vous en aurez besoin afin de retirer l'aiguille plus tard.

Étape 3 Tirez le bouton d'injection



Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à la butée.



La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.

Étape 4 Appuyez sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour éliminer le liquide en excès



Dirigez l'aiguille vers un récipient approprié (par exemple un verre en plastique ou un mouchoir en papier). Le liquide pourra ainsi être jeté facilement.

Appuyez à fond sur le bouton d'injection. Vous pouvez sentir ou entendre un « clic ».

Maintenez le bouton d'injection enfoncé puis comptez lentement jusqu'à 5 afin d'expulser les dernières gouttes.



Si le liquide ne sort pas de l'aiguille, veuillez consulter la section « Questions et réponses ». Vérifiez que la fenêtre d'activation est devenue blanche.

Étape 5 Le stylo est maintenant activé. Ne l'activez pas à nouveau.

Vous **n'avez pas** besoin de remplacer l'aiguille entre l'activation et votre première injection. **Allez directement à l'étape C du chapitre 3 pour votre première injection.**

Tournez la page

Chapitre 3 - UTILISATION QUOTIDIENNE DU STYLO

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



Étape A Enlevez le capuchon et vérifiez le stylo



Vérifiez le liquide. Il doit être limpide, incolore et sans particule. Sinon, n'utilisez pas votre stylo. En cas de bulles d'air, veuillez consulter la section « Questions et réponses ».

Vérifiez le nombre de doses dans le stylo. Il est indiqué par la position du piston noir dans l'échelle de dose.

Vérifiez que la fenêtre d'activation est blanche. Si elle est orange, reportez-vous au chapitre 2. Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous prenez le bon traitement.

Étape B Fixez une aiguille neuve et retirez les capuchons de l'aiguille



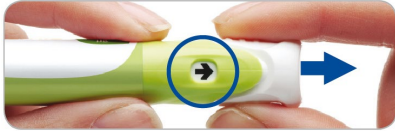
Utilisez toujours une **aiguille neuve** lors de chaque injection. Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille. Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la vissez au stylo.



Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille.

Retirez le capuchon extérieur et le capuchon intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille - vous en aurez besoin afin de retirer l'aiguille plus tard.

Étape C Tirez le bouton d'injection



Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à la butée.



La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.

Étape D Appuyez sur le bouton d'injection en le maintenant enfoncé pour injecter la dose



Faites un pli avec la peau et insérez l'aiguille (voir la rubrique « Sites d'injection » pour savoir où pratiquer l'injection).

Appuyez à fond sur le bouton d'injection. Vous pouvez sentir ou entendre un « clic ».

Maintenez le bouton d'injection enfoncé. Puis comptez lentement jusqu'à 5 pour injecter la totalité de la dose.

La dose a maintenant été injectée. Retirez l'aiguille de la peau.

Étape E Retirez et jetez l'aiguille après chaque injection

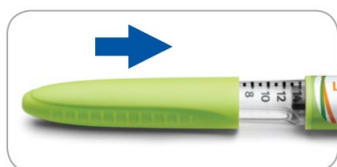


Posez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plate. Dirigez l'aiguille vers le capuchon extérieur.

Remettez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'aiguille.



Serrez le capuchon extérieur pour saisir l'aiguille et utilisez-le pour dévisser l'aiguille du stylo.



Demandez conseil à votre pharmacien pour savoir comment jeter l'aiguille usagée.

Remplacez le capuchon du stylo.

Etape F Répétez toutes les étapes du chapitre 3 pour chaque injection.

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

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

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

Stylo	Date d'activation	Date à laquelle le stylo doit être jeté
1		

Conservation

Informations générales

- Conservez votre stylo Lyxumia dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.
- Protégez votre stylo Lyxumia de la poussière et des saletés.
- Remettez le capuchon du stylo après chaque utilisation pour le protéger de la lumière.
- N'utilisez pas Lyxumia après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Avant activation :

- Conservez votre stylo Lyxumia au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne congélez pas le stylo Lyxumia et ne l'utilisez pas s'il a été congelé.
- Laissez votre stylo se réchauffer à température ambiante avant de l'utiliser.

Après activation :

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

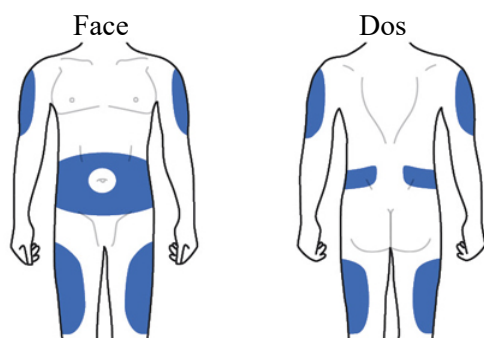
Elimination

- Remplacez le capuchon du stylo avant de jeter votre stylo Lyxumia.
- Demandez à votre pharmacien comment jeter le(s) stylo(s) Lyxumia usagé(s).

Entretien

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

Sites d'injection



Lyxumia doit être injecté sous la peau et peut être injecté dans une des zones indiquées ci-dessus en bleu : la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère de vous expliquer la technique d'injection correcte.

Questions et réponses

Que dois-je faire si j'oublie d'activer le stylo Lyxumia et si je me fais une injection avant l'activation ?

Si vous vous êtes fait une injection avant d'activer le stylo, ne corrigez pas votre erreur en vous faisant une deuxième injection. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère concernant la vérification de votre glycémie.

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

Il est normal qu'il y ait des petites bulles d'air dans le réservoir. Elles ne sont pas dangereuses pour vous. Votre dose est correcte et vous pouvez continuer à suivre le mode d'emploi. Si besoin, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Que dois-je faire si le liquide ne sort pas de l'aiguille pendant l'activation du stylo ?

L'aiguille est peut-être bloquée ou n'est pas correctement vissée. Retirez l'aiguille du stylo, fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes 4 et 5.

Si le bouton d'injection est toujours difficile à enfoncer, votre stylo Lyxumia est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette boîte Lyxumia. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

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

L'aiguille est peut-être bloquée ou n'est pas correctement vissée. Retirez l'aiguille de la peau et enlevez l'aiguille du stylo. Fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes D et E. S'il n'y a toujours pas de liquide qui sort de l'aiguille, votre stylo Lyxumia est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette boîte Lyxumia. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous avez des questions sur Lyxumia ou sur le diabète, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ou contactez le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionné dans la notice de Lyxumia (dans la boîte).

Lyxumia 20 microgrammes solution injectable

Lixisénatide

MODE D'EMPLOI

Chaque stylo prérempli contient 14 doses, chaque dose contient **20 microgrammes** de lixisénatide dans **0,2 ml**.

Chapitre 1 - INFORMATIONS IMPORTANTES

Lisez attentivement ce mode d'emploi avant d'utiliser votre stylo Lyxumia.

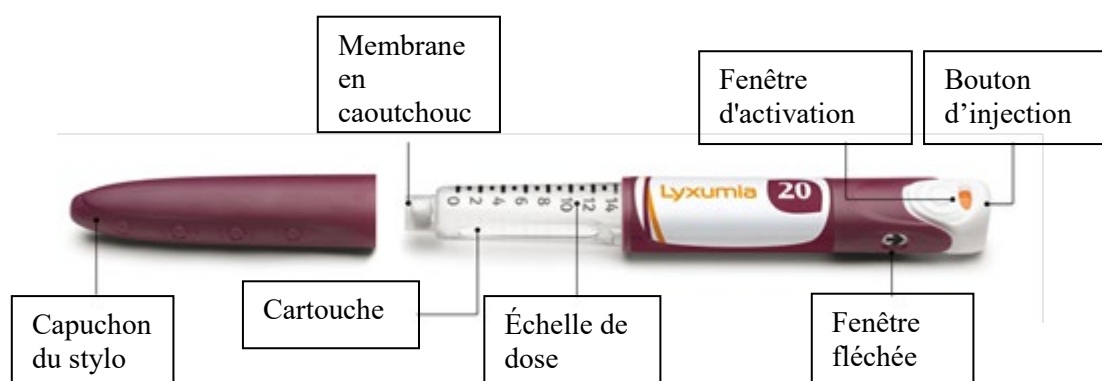
Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Informations sur le stylo Lyxumia

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

- **Injectez seulement une dose par jour.**
- Chaque stylo Lyxumia contient 14 doses présélectionnées. Vous n'avez pas à mesurer chaque dose.
- Faites-vous expliquer la technique d'injection correcte par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Lyxumia.
- Si vous ne vous sentez pas capable de respecter intégralement le mode d'emploi ou de manipuler le stylo (par exemple si vous avez de graves problèmes de vue), vous devez l'utiliser uniquement avec l'aide d'une personne qui peut suivre ce mode d'emploi.

À propos de votre stylo Lyxumia

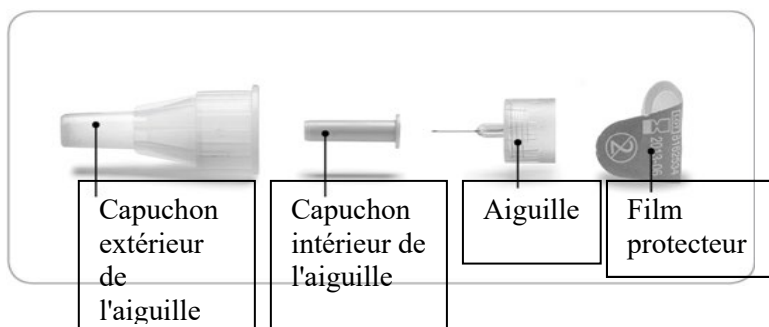


Piston noir

Le piston avancera le long de l'échelle de dose après chaque injection. Dans l'exemple ci-dessus, le nombre de doses indique que vous pouvez encore faire 13 injections

- Ce stylo ne doit être utilisé que pour le traitement d'une seule personne. Ne le partagez pas avec quelqu'un d'autre.
- Vérifiez toujours l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous avez le bon stylo Lyxumia et que la date de péremption n'est pas dépassée. Utiliser le mauvais traitement peut être nuisible à votre santé.
- Ne tentez pas de retirer le liquide du réservoir avec une seringue.

À propos de l'aiguille (fournie séparément)



- Utilisez uniquement des aiguilles approuvées pour être utilisées avec Lyxumia. Utilisez des aiguilles pour stylos jetables de diamètre 29 à 32 Gauge avec votre stylo Lyxumia. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère quel diamètre et quelle longueur d'aiguille vous conviennent le mieux.
- Si une autre personne vous fait l'injection, elle doit prendre des précautions particulières pour éviter toute blessure accidentelle avec l'aiguille et tout risque de contamination.
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Cela permettra d'éviter toute contamination de Lyxumia ou un éventuel blocage de l'aiguille.

Chapitre 2 - PRÉPARATION

- **Activez le stylo le jour de la première injection.**

Activez votre nouveau stylo pour la première fois

- **Avant d'injecter une dose** - avant l'injection vous devez d'abord éliminer le liquide en excès dans votre nouveau stylo. C'est le processus d'activation, qui ne doit se faire qu'une seule fois. Suivez les étapes 1 à 5 ci-dessous pour activer votre nouveau stylo.
- L'activation permet d'assurer que le stylo fonctionne correctement et que la première dose à injecter est correcte.
- L'activation **ne doit pas être répétée**. Sinon vous n'obtiendrez pas les 14 doses de votre stylo Lyxumia.

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

Nouveau stylo avant activation (fenêtre orange)



Stylo après activation, prêt pour les injections (fenêtre blanche)



Le stylo est activé et prêt pour les injections. La fenêtre reste blanche après l'activation.

Comment activer votre nouveau stylo Lyxumia ?

Étape 1 Enlevez le capuchon et vérifiez le stylo



Vérifiez le liquide. Il doit être limpide, incolore et sans particule. Sinon, n'utilisez pas ce stylo. Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Vérifiez que la fenêtre d'activation est orange

Étape 2 Fixez l'aiguille et retirez les capuchons de l'aiguille



Utilisez toujours une **aiguille neuve** pour l'activation.
Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille
Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la vissez au stylo.



Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille.
Retirez le capuchon extérieur et le capuchon intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille - vous en aurez besoin afin de retirer l'aiguille plus tard.

Étape 3 Tirez le bouton d'injection



Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à la butée.



La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.

Étape 4 Appuyez sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour éliminer le liquide en excès



Dirigez l'aiguille vers un récipient approprié (par exemple un verre en plastique ou un mouchoir en papier). Le liquide pourra ainsi être jeté facilement.

Appuyez à fond sur le bouton d'injection. Vous pouvez sentir ou entendre un « clic ».

Maintenez le bouton d'injection enfoncé puis comptez lentement jusqu'à 5 afin d'expulser les dernières gouttes.



Si le liquide ne sort pas de l'aiguille, veuillez consulter la section « Questions et réponses ». Vérifiez que la fenêtre d'activation est devenue blanche.

Étape 5 Le stylo est maintenant activé.

Ne l'activez pas à nouveau.

Vous **n'avez pas** besoin de remplacer l'aiguille entre l'activation et votre première injection.

Allez directement à l'étape C du chapitre 3 pour votre première injection.

Tournez la page

Chapitre 3 - UTILISATION QUOTIDIENNE DU STYLO

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

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



Étape A Enlevez le capuchon et vérifiez le stylo



Vérifiez le liquide. Il doit être limpide, incolore et sans particule. Sinon, n'utilisez pas votre stylo. En cas de bulles d'air, veuillez consulter la section « Questions et réponses ».

Vérifiez le nombre de doses dans le stylo. Il est indiqué par la position du piston noir dans l'échelle de dose.

Vérifiez que la fenêtre d'activation est blanche. Si elle est orange, reportez-vous au chapitre 2.

Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous prenez le bon traitement.

Étape B Fixez une aiguille neuve et retirez les capuchons de l'aiguille



Utilisez toujours une **aiguille neuve** lors de chaque injection.

Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille.

Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la vissez au stylo.



Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille.

Retirez le capuchon extérieur et le capuchon intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille - vous en aurez besoin afin de retirer l'aiguille plus tard.

Étape C Tirez le bouton d'injection



Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à la butée.



ers l'aiguille.

Étape D Appuyez sur le bouton d'injection en le maintenant enfoncé pour injecter la dose



Faites un pli avec la peau et insérez l'aiguille (voir la rubrique « Sites d'injection » pour savoir où pratiquer l'injection).

Appuyez à fond sur le bouton d'injection. Vous pouvez sentir ou entendre un « clic ».

Maintenez le bouton d'injection enfoncé. Puis comptez lentement jusqu'à 5 pour injecter la totalité de la dose.

La dose a maintenant été injectée. Retirez l'aiguille de la peau.

Étape E Retirez et jetez l'aiguille après chaque injection



Posez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plate. Dirigez l'aiguille vers le capuchon extérieur.

Remettez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'aiguille.



Serrez le capuchon extérieur pour saisir l'aiguille et utilisez-le pour dévisser l'aiguille du stylo.



Demandez conseil à votre pharmacien pour savoir comment jeter l'aiguille usagée.

Remettez le capuchon du stylo.

Étape F Répétez toutes les étapes du chapitre 3 pour chaque injection.

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

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

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

Stylo	Date d'activation	Date à laquelle le stylo doit être jeté
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Conservation

Informations générales

- Conservez votre stylo Lyxumia dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.
- Protégez votre stylo Lyxumia de la poussière et des saletés.
- Remettez le capuchon du stylo après chaque utilisation pour le protéger de la lumière.
- N'utilisez pas Lyxumia après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Avant activation :

- Conservez votre stylo Lyxumia au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne congelez pas le stylo Lyxumia et ne l'utilisez pas s'il a été congelé.
- Laissez votre stylo se réchauffer à température ambiante avant de l'utiliser.

Après activation :

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

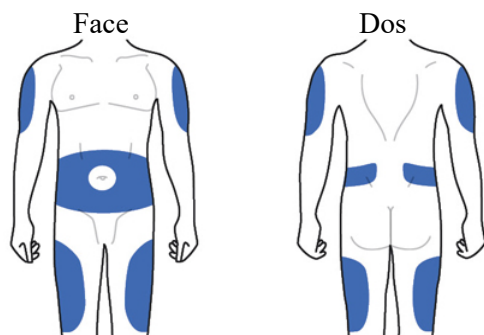
Élimination

- Remplacez le capuchon du stylo avant de jeter votre stylo Lyxumia.
- Demandez à votre pharmacien comment jeter le(s) stylo(s) Lyxumia usagé(s).

Entretien

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

Sites d'injection



Lyxumia doit être injecté sous la peau et peut être injecté dans une des zones indiquées ci-dessus en bleu : la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère de vous expliquer la technique d'injection correcte.

Questions et réponses

Que dois-je faire si j'oublie d'activer le stylo Lyxumia et si je me fais une injection avant l'activation ?

Si vous vous êtes fait une injection avant d'activer le stylo, ne corrigez pas votre erreur en vous faisant une deuxième injection. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère concernant la vérification de votre glycémie.

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

Il est normal qu'il y ait des petites bulles d'air dans le réservoir. Elles ne sont pas dangereuses pour vous. Votre dose est correcte et vous pouvez continuer à suivre le mode d'emploi. Si besoin, demandez conseil à votre professionnel de santé.

Que dois-je faire si le liquide ne sort pas de l'aiguille pendant l'activation du stylo ?

L'aiguille est peut-être bloquée ou n'est pas correctement vissée. Retirez l'aiguille du stylo, fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes 4 et 5. Si le bouton d'injection est toujours difficile à enfoncer, votre stylo Lyxumia est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette boîte Lyxumia. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

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

L'aiguille est peut-être bloquée ou n'est pas correctement vissée. Retirez l'aiguille de la peau et enlevez l'aiguille du stylo. Fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes D et E. S'il n'y a toujours pas de liquide qui sort de l'aiguille, votre stylo Lyxumia est peut-être endommagé. N'utilisez pas cette boîte Lyxumia. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous avez des questions sur Lyxumia ou sur le diabète, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ou contactez le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionné dans la notice de Lyxumia (dans la boîte).

Lyxumia

Lixisénaïde

MODE D'EMPLOI

Kit d'initiation du traitement - contient deux stylos préremplis de 14 doses chacun.

Un stylo vert de **10 microgrammes (Lyxumia 10 microgrammes solution injectable)**, chaque dose contient **10 microgrammes** dans **0,2 ml**.

Un stylo bordeaux de **20 microgrammes (Lyxumia 20 microgrammes solution injectable)**, chaque dose contient **20 microgrammes** dans **0,2 ml**.

Chapitre 1 - INFORMATIONS IMPORTANTES

Lisez attentivement ce mode d'emploi avant d'utiliser vos stylos Lyxumia.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Informations sur le stylo Lyxumia

- **Injectez seulement une dose par jour.**
- Chaque stylo Lyxumia contient 14 doses présélectionnées. Vous n'avez pas à mesurer chaque dose.
- Faites-vous expliquer la technique d'injection correcte par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Lyxumia.
- Si vous ne vous sentez pas capable de respecter intégralement le mode d'emploi ou de manipuler le stylo (par exemple si vous avez de graves problèmes de vue), vous devez l'utiliser uniquement avec l'aide d'une personne qui peut suivre ce mode d'emploi.

À propos de votre kit d'initiation du traitement

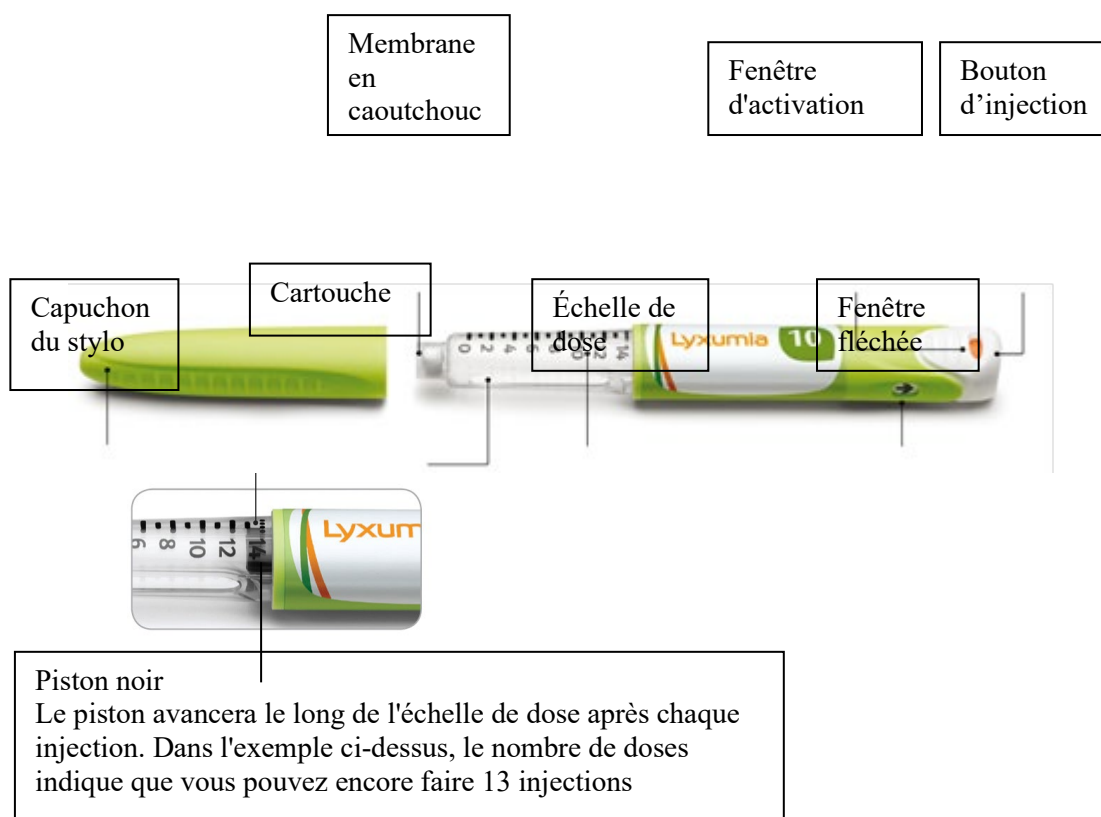
Le kit d'initiation du traitement Lyxumia contient deux stylos de couleur différente. Chaque stylo contient une concentration différente de Lyxumia. Les deux stylos s'utilisent de la même manière.

- Le stylo vert contient 14 doses présélectionnées contenant chacune 10 microgrammes de Lyxumia.
- Le stylo bordeaux contient 14 doses présélectionnées contenant chacune 20 microgrammes de Lyxumia.

Vous devez commencer votre traitement avec le stylo Lyxumia vert à 10 microgrammes. Vous devez commencer par utiliser les 14 doses contenues dans ce stylo. Utilisez ensuite le stylo Lyxumia bordeaux à 20 microgrammes.

À propos de vos stylos Lyxumia

Stylo Lyxumia vert à 10 microgrammes



Stylo Lyxumia bordeaux à 20 microgrammes

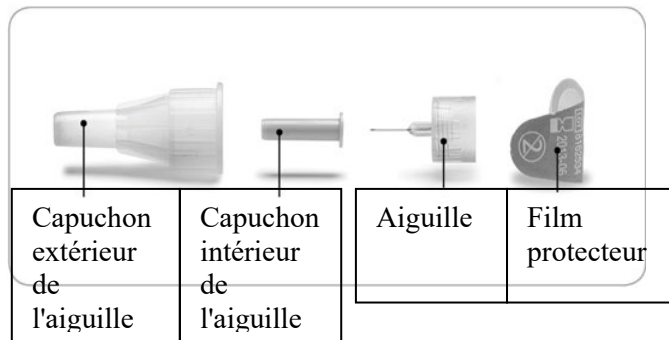


Piston noir

Le piston avancera le long de l'échelle de dose après chaque injection. Dans l'exemple ci-dessus, le nombre de doses indique que vous pouvez encore faire 13 injections

- Ces stylos doivent être utilisés pour le traitement d'une seule personne. Ne les partagez pas avec quelqu'un d'autre.
- Vérifiez toujours l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous avez le bon stylo Lyxumia et que la date de péremption n'est pas dépassée. Utiliser le mauvais traitement peut être nuisible à votre santé.
- Ne tentez pas de retirer le liquide de la cartouche avec une seringue.

À propos de l'aiguille (fournie séparément)



- Utilisez uniquement des aiguilles approuvées pour être utilisées avec Lyxumia. Utilisez des aiguilles pour stylos jetables de diamètre 29 à 32 Gauge avec votre stylo Lyxumia. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère quel diamètre et quelle longueur d'aiguille vous conviennent le mieux.
- Si une autre personne vous fait l'injection, elle doit prendre des précautions particulières pour éviter toute blessure accidentelle avec l'aiguille et tout risque de contamination.
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Cela permettra d'éviter toute contamination de Lyxumia ou un éventuel blocage de l'aiguille.

Chapitre 2 - PRÉPARATION

Vous devez commencer votre traitement avec le stylo Lyxumia vert à 10 microgrammes.

- **N'activez pas le stylo Lyxumia bordeaux à 20 microgrammes avant d'avoir fini le stylo vert.**
- **Activez le stylo le jour de la première injection.**

Activez votre nouveau stylo pour la première fois

- **Avant d'injecter une dose** - avant l'injection vous devez d'abord éliminer le liquide en excès dans votre nouveau stylo. C'est le processus d'activation, qui ne doit avoir lieu qu'une seule fois. Suivez les étapes 1 à 5 ci-dessous pour activer votre nouveau stylo.
- L'activation permet d'assurer que le stylo fonctionne correctement et que la première dose à injecter est correcte.
- L'activation **ne doit pas être répétée**. Sinon, vous n'obtiendrez pas les 14 doses de votre stylo Lyxumia.

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

Nouveau stylo avant activation

(fenêtre orange)



Stylo après activation, prêt pour les injections (fenêtre blanche)



Le stylo est activé et prêt pour les injections. La fenêtre reste blanche après l'activation.

Comment activer votre nouveau stylo Lyxumia ?

Étape 1 Enlevez le capuchon et vérifiez le stylo



Vérifiez le liquide. Il doit être limpide, incolore et sans particule. Sinon, n'utilisez pas ce kit d'initiation du traitement.
Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Vérifiez que la fenêtre d'activation est orange.

Étape 2 Fixez l'aiguille et retirez les capuchons de l'aiguille



Utilisez toujours une **aiguille neuve** pour l'activation.

Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille.

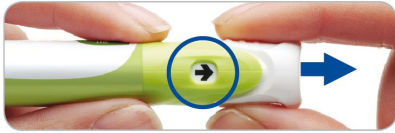
Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la vissez au stylo.



Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille lorsqu'elle est exposée.

Retirez le capuchon extérieur et le capuchon intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille - vous en aurez besoin afin de retirer l'aiguille plus tard.

Étape 3 Tirez le bouton d'injection



Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à la butée.



La flèche est maintenant dirigée vers l'aiguille.

Étape 4 Appuyez sur le bouton d'injection et maintenez-le enfoncé pour éliminer le liquide en excès



Dirigez l'aiguille vers un récipient approprié (par exemple un verre en plastique ou un mouchoir en papier). Le liquide pourra ainsi être jeté facilement.

Appuyez à fond sur le bouton d'injection. Vous pouvez sentir ou entendre un « clic ».

Maintenez le bouton d'injection enfoncé puis comptez lentement jusqu'à 5 afin d'expulser les dernières gouttes.



Si le liquide ne sort pas de l'aiguille, veuillez consulter la section « Questions et réponses ». Vérifiez que la fenêtre d'activation est devenue blanche.

Étape 5 Le stylo est maintenant activé.

Ne l'activez pas à nouveau.

Vous **n'avez pas** besoin de remplacer l'aiguille entre l'activation et votre première injection.

Allez directement à l'étape C du chapitre 3 pour votre première injection.

Tournez la page

Chapitre 3 - UTILISATION QUOTIDIENNE DU STYLO

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



Étape A Enlevez le capuchon et vérifiez le stylo



Vérifiez le liquide. Il doit être limpide, incolore et sans particule. Sinon, n'utilisez pas ce kit d'initiation du traitement.

En cas de bulles d'air, veuillez consulter la section « Questions et réponses ».

Vérifiez le nombre de doses dans le stylo. Il est indiqué par la position du piston noir dans l'échelle de dose.

Vérifiez que la fenêtre d'activation est blanche. Si elle est orange, reportez-vous au chapitre 2.

Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous prenez le bon traitement.

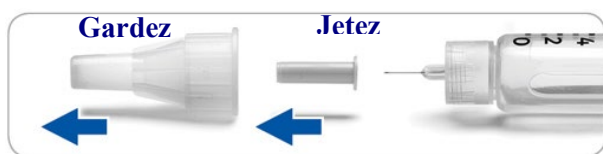
Étape B Fixez une aiguille neuve et retirez les capuchons de l'aiguille



Utilisez toujours une **aiguille neuve** lors de chaque injection.

Retirez le film protecteur du capuchon extérieur de l'aiguille

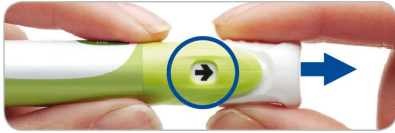
Alignez l'aiguille avec le stylo et maintenez-la droite pendant que vous la vissez au stylo.



Faites attention de ne pas vous blesser avec l'aiguille.

Retirez le capuchon extérieur et le capuchon intérieur de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur de l'aiguille - vous en aurez besoin afin de retirer l'aiguille plus tard.

Étape C Tirez le bouton d'injection



Tirez fermement sur le bouton d'injection jusqu'à la butée.



ers l'aiguille.

Étape D Appuyez sur le bouton d'injection en le maintenant enfoncé pour injecter la dose



Faites un pli avec la peau et insérez l'aiguille (voir la rubrique « Sites d'injection » pour savoir où pratiquer l'injection).

Appuyez à fond sur le bouton d'injection. Vous pouvez sentir ou entendre un « clic ».

Maintenez le bouton d'injection enfoncé. Puis comptez lentement jusqu'à 5 pour injecter la totalité de la dose.

La dose a maintenant été injectée. Retirez l'aiguille de la peau.

Étape E Retirez et jetez l'aiguille après chaque injection

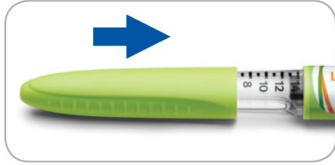


Posez le capuchon extérieur de l'aiguille sur une surface plate. Dirigez l'aiguille vers le capuchon extérieur.

Remettez le capuchon extérieur de l'aiguille sur l'aiguille.



Serrez le capuchon extérieur pour saisir l'aiguille et utilisez-le pour dévisser l'aiguille du stylo.



Demandez conseil à votre pharmacien pour savoir comment jeter l'aiguille usagée.
Remplacez le capuchon du stylo.

Étape F Répétez toutes les étapes du chapitre 3 pour chaque injection.

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

Après avoir jeté le stylo vert, continuez avec le **Chapitre 4** pour commencer à utiliser le stylo bordeaux.

Chapitre 4 - PASSAGE AU STYLO BORDEAUX

Fin d'utilisation du stylo vert à 10 microgrammes



a atteint le zéro sur l'échelle

Lorsque le stylo vert Lyxumia à 10 microgrammes est vide, vous devez poursuivre votre traitement en effectuant votre injection suivante, au moment prévu, avec le stylo bordeaux Lyxumia à 20 microgrammes. Les deux stylos s'utilisent de la même manière.

Utilisation du stylo bordeaux à 20 microgrammes



Activation du stylo bordeaux à 20 microgrammes

Vous devez aussi activer le stylo Lyxumia bordeaux 20 microgrammes avant de l'utiliser. Suivez toutes les étapes du chapitre 2.

Utilisation du stylo bordeaux à 20 microgrammes

Pour injecter une dose avec le stylo bordeaux Lyxumia à 20 microgrammes, suivez toutes les étapes du chapitre 3. Répétez les étapes du chapitre 3 pour toutes vos injections quotidiennes, jusqu'à ce que le stylo soit vide.

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

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

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

Conservation

Informations générales

- Conservez votre stylo Lyxumia dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.
- Protégez votre stylo Lyxumia de la poussière et des saletés.
- Remplacez le capuchon du stylo après chaque utilisation pour le protéger de la lumière.
- N'utilisez pas Lyxumia après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Avant activation :

- Conservez votre stylo Lyxumia au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne congelez pas le stylo Lyxumia et ne l'utilisez pas s'il a été congelé.
- Laissez votre stylo se réchauffer à température ambiante avant de l'utiliser.

Après activation :

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

Élimination

- Remplacez le capuchon du stylo avant de jeter votre stylo Lyxumia.
- Demandez à votre pharmacien comment jeter le(s) stylo(s) Lyxumia usagé(s).

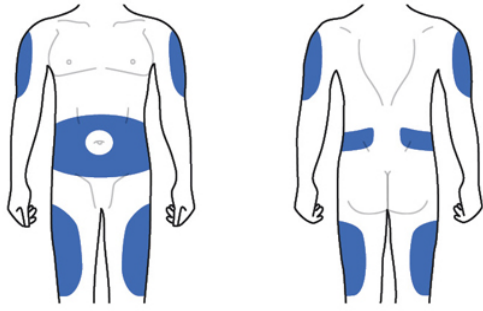
Entretien

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

Sites d'injection

Face

Dos



Lyxumia doit être injecté sous la peau et peut être injecté dans une des zones indiquées ci-dessus en bleu : la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère de vous expliquer la technique d'injection correcte.

Questions et réponses

Que dois-je faire si j'oublie d'activer le stylo Lyxumia et si je me fais une injection avant l'activation ?

Si vous vous êtes fait une injection avant d'activer le stylo, ne corrigez pas votre erreur en vous faisant une deuxième injection. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère concernant la vérification de votre glycémie.

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

Il est normal qu'il y ait des petites bulles d'air dans le réservoir. Elles ne sont pas dangereuses pour vous. Votre dose est correcte et vous pouvez continuer à suivre le mode d'emploi. Si besoin, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Que dois-je faire si le liquide ne sort pas de l'aiguille pendant l'activation du stylo ?

L'aiguille est peut-être bloquée ou n'est pas correctement vissée. Retirez l'aiguille du stylo, fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes 4 et 5. Si le bouton d'injection est toujours difficile à enfoncer, votre stylo Lyxumia est peut-être endommagé. N'utilisez pas ce kit Lyxumia d'initiation du traitement. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

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

L'aiguille est peut-être bloquée ou n'est pas correctement vissée. Retirez l'aiguille de la peau et enlevez l'aiguille du stylo. Fixez une nouvelle aiguille et recommencez les étapes D et E. S'il n'y a toujours pas de liquide qui sort de l'aiguille, votre stylo Lyxumia est peut-être endommagé. N'utilisez pas ce kit Lyxumia d'initiation du traitement. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous avez des questions sur Lyxumia ou sur le diabète, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ou contactez le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionné dans la notice de Lyxumia (dans la boîte).