

# SULIQUA<sup>®</sup>

## insulina glargine (100 U/mL) e lixisenatide

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suliqua 100 unità/ml + 50 microgrammi/ml soluzione iniettabile in penna preriempita. Suliqua 100 unità/ml + 33 microgrammi/ml soluzione iniettabile in penna preriempita

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Suliqua 100 unità/ml + 50 microgrammi/ml soluzione iniettabile in penna preriempita Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina glargine\* e 150 microgrammi di lixisenatide in 3 ml di soluzione. Ogni ml contiene 100 unità di insulina glargine e 50 microgrammi di lixisenatide. Ogni dose unitaria contiene 1 unità di insulina glargine e 0,5 microgrammi di lixisenatide. Suliqua 100 unità/ml + 33 microgrammi /ml soluzione iniettabile in penna preriempita Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina glargine e 100 microgrammi di lixisenatide in 3 ml di soluzione. Ogni ml contiene 100 unità di insulina glargine e 33 microgrammi di lixisenatide. Ogni dose unitaria contiene 1 unità di insulina glargine e 0,33 microgrammi di lixisenatide. \*L'insulina glargine viene prodotta mediante tecnica del DNA ricombinante in *Escherichia coli*. La finestrella della dose sulla penna mostra il numero di dosi unitarie. Eccipiente(i) con effetti noti Ogni ml contiene 2,7 milligrammi di metacresolo. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (SoloStar). Soluzione limpida incolore.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Suliqua è indicato per il trattamento degli adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato per migliorare il controllo glicemico in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, in associazione con metformina con o senza inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2). Vedere il paragrafo 4.4 e 5.1 per i risultati degli studi clinici rispetto agli effetti sul controllo glicemico e alle popolazioni studiate.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Suliqua è disponibile in due penne preriempite, che consentono diverse opzioni di dosaggio, cioè rispettivamente penna Suliqua (10-40), penna Suliqua (30-60). La differenziazione tra i dosaggi delle penne è data dall'intervallo di dose della penna. • La penna preriempita Suliqua 100 unità/ml + 50 microgrammi/ml eroga dosi unitarie da **10-40 unità** di insulina glargine in associazione con **5-20 µg** di lixisenatide (penna Suliqua (10-40)). • La penna preriempita Suliqua 100 unità/ml + 33 microgrammi/ml eroga dosi unitarie da **30-60 unità** di insulina glargine in associazione con **10-20 µg** di lixisenatide (penna Suliqua (30-60)). Per evitare errori terapeutici, accertarsi di indicare sulla prescrizione la corretta concentrazione di Suliqua e il numero di dosi unitarie (vedere paragrafo 4.4). Posologia La dose deve essere personalizzata in base alla risposta clinica ed è titolata in funzione del fabbisogno di insulina del paziente. La dose di lixisenatide viene aumentata o diminuita in rapporto alla dose di insulina glargine e dipende anche dalla penna utilizzata. Dose iniziale La terapia con insulina basale o agonisti del recettore del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) o medicinali ipoglicemizzanti orali diversi da metformina e inibitori del SGLT-2 deve essere sospesa prima dell'inizio del trattamento con Suliqua. La dose iniziale di Suliqua si basa sul precedente trattamento antidiabetico e in modo da non superare la dose iniziale di lixisenatide raccomandata di 10 µg:

		Terapia precedente		
		Pazienti naïve all'insulina (Trattamento antidiabetico orale o agonista del recettore del GLP-1)	Insulina glargine (100 unità/ml)** Da ≥20 a ≤30 unità	Insulina glargine (100 unità/ml)** Da ≥30 a ≤60 unità
Dose iniziale e penna	Suliqua penna (10-40)	10 dosi unitarie (10 unità/5 µg)*	20 dosi unitarie (20 unità/10 µg)*	
	Suliqua penna (30-60)			30 dosi unitarie (30 unità/10 µg)*

\* Unità di insulina glargine (100 unità/ml)/µg di lixisenatide. I pazienti in trattamento con meno di 20 unità di insulina glargine possono essere considerati simili ai pazienti naïve all'insulina.

\*\* Se il paziente aveva assunto un'insulina basale diversa:

- Per l'insulina basale due volte al giorno o l'insulina glargine (300 unità/ml), la dose totale giornaliera assunta in precedenza deve essere ridotta del 20% per selezionare la dose iniziale di Suliqua.
- Per qualsiasi altra insulina basale occorre adottare la stessa regola valida per l'insulina glargine (100 unità/ml)

La dose giornaliera massima di Suliqua è di 60 unità di insulina glargine e 20 µg di lixisenatide pari a 60 dosi unitarie. Suliqua deve essere iniettato una volta al giorno entro 1 ora prima del pasto. È preferibile che l'iniezione prandiale sia eseguita ogni giorno prima dello stesso pasto, una volta scelto il pasto più comodo. Titolazione della dose Suliqua deve essere dosato in base al fabbisogno di insulina del paziente. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico attraverso una correzione della dose basata sulla glicemia a digiuno (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il passaggio e nelle settimane successive. • Se il paziente inizia con Suliqua penna (10-40), è possibile titolare la dose fino a 40 dosi unitarie. • Per dosi ≥40 dosi unitarie/die, la titolazione deve essere proseguita con Suliqua penna (30-60). • Se il paziente inizia con Suliqua penna (30-60), è possibile titolare la dose fino a 60 dosi unitarie. • Per dosi totali giornaliere ≥60 dosi unitarie/die, Suliqua non deve essere utilizzato. I pazienti che regolano la quantità o i tempi del dosaggio devono farlo solo sotto supervisione medica con un adeguato monitoraggio della glicemia (vedere paragrafo 4.4). Dose dimenticata: Se viene dimenticata una dose di Suliqua, questa deve essere iniettata entro l'ora precedente il pasto successivo. Popolazioni particolari Anziani Suliqua può essere utilizzato nei pazienti anziani. La dose deve essere regolata individualmente, in base al monitoraggio della glicemia. Negli anziani, il progressivo deterioramento della funzione renale potrebbe condurre a una costante riduzione del fabbisogno di insulina. Per lixisenatide non è richiesta alcuna correzione della dose in base all'età. L'esperienza terapeutica di Suliqua in pazienti ≥75 anni è limitata. Compromissione renale Suliqua non è raccomandato in pazienti con grave compromissione renale e malattia renale terminale, dal momento che l'esperienza terapeutica dell'uso di lixisenatide è insufficiente. Non è necessaria alcuna correzione della dose per lixisenatide in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione renale, il fabbisogno di insulina potrebbe diminuire a causa del ridotto metabolismo insulinico. Nei pazienti

con compromissione renale da lieve a moderata che utilizzano Suliqua, possono essere necessari frequenti monitoraggi della glicemia e correzioni della dose. **Compromissione epatica** Non è necessaria alcuna correzione della dose di lixisenatide nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica, il fabbisogno di insulina può essere diminuito a causa della ridotta capacità di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico. Nei pazienti con compromissione epatica, per Suliqua possono essere necessari frequenti monitoraggi della glicemia e correzioni della dose. **Popolazione pediatrica** Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Suliqua nella popolazione pediatrica. **Modo di somministrazione** Suliqua deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel deltoide, o nella coscia. Occorre effettuare una rotazione dei siti di iniezione nella stessa zona (addome, deltoide, o coscia) tra un'iniezione e la successiva, per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). I pazienti devono essere istruiti a usare sempre un ago nuovo. Il riutilizzo di aghi per la penna di insulina aumenta il rischio di aghi bloccati, questo può causare un sotto o sovradosaggio. Nel caso di aghi bloccati, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle Istruzioni per l'Uso che accompagnano il foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6). Suliqua non deve essere prelevato con una siringa dalla cartuccia della penna preriempita per evitare errori di dosaggio e il possibile sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Tracciabilità** Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati. Diabete mellito di tipo 1: Suliqua non deve essere utilizzato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Rotazione del sito di iniezione: Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici. **Ipoipoglicemia** Durante il trattamento con Suliqua, l'ipoipoglicemia è stata la reazione avversa segnalata con maggiore frequenza (vedere paragrafo 4.8). L'ipoipoglicemia può insorgere se la dose di Suliqua è superiore a quella necessaria. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente accurato e possono richiedere una correzione della dose. Questi fattori includono: • cambiamento dell'area di iniezione • maggiore sensibilità all'insulina (ad es. rimuovendo i fattori di stress) • inconsueta, accresciuta o prolungata attività fisica • malattia intercorrente (ad es. vomito, diarrea) • inadeguata assunzione di cibo • pasti non consumati • assunzione di alcolici • alcuni disturbi endocrini non compensati, (ad es. nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza dell'ipofisi anteriore o nell'insufficienza corticosurrenalica) • trattamento concomitante con alcuni medicinali (vedere paragrafo 4.5). • lixisenatide e/o insulina in associazione con una sulfanilurea possono portare ad un aumentato rischio di ipoglicemia. Perciò Suliqua non deve essere somministrato in associazione con una sulfanilurea. La dose di Suliqua deve essere personalizzata in base alla risposta clinica ed è titolata in base all'esigenza di insulina del paziente (vedere paragrafo 4.2). **Pancreatite acuta** L'uso di agonisti del recettore del GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati segnalati alcuni eventi di pancreatite acuta con lixisenatide, sebbene non sia stata stabilita una relazione causale. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta: dolore addominale grave e persistente. Se si sospetta pancreatite, l'uso di Suliqua deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, non riprendere la terapia con lixisenatide. Usare cautela nei pazienti con pancreatite progressiva. **Gravi patologie gastrointestinali** L'uso di agonisti del recettore del GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafo 4.8). Suliqua non è stato studiato nei pazienti con gravi malattie gastrointestinali, tra cui gastroparesi grave e quindi, l'uso di Suliqua non è raccomandato in questi pazienti. **Compromissione renale grave** Non esiste esperienza terapeutica in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) o malattia renale terminale. L'uso in pazienti con compromissione renale grave o malattia renale terminale non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). **Medicinali concomitanti** Il rallentamento dello svuotamento gastrico con lixisenatide può ridurre l'assorbimento di medicinali somministrati per via orale. Suliqua deve essere usato con cautela in pazienti che assumono medicinali orali che richiedono un rapido assorbimento gastrointestinale, un attento monitoraggio clinico o che hanno uno stretto indice terapeutico. Raccomandazioni specifiche sull'assunzione di tali medicinali sono riportate nel paragrafo 4.5. **Disidratazione** I pazienti trattati con Suliqua devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in relazione alle reazioni avverse gastrointestinali, cosicché possano prendere precauzioni per evitare la perdita di liquidi. **Formazione di anticorpi** La somministrazione di Suliqua può causare formazione di anticorpi contro l'insulina glargine e/o lixisenatide. In casi rari, la presenza di tali anticorpi può richiedere la correzione della dose di Suliqua per correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoipoglicemia. **Prevenzione di errori terapeutici** Occorre istruire i pazienti a controllare sempre l'etichetta della penna prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra le due diverse opzioni di dosaggio di Suliqua e scambi con altri medicinali iniettabili per il diabete. Per evitare errori di dosaggio e il possibile sovradosaggio, né i pazienti né il medico devono mai utilizzare una siringa per prelevare il prodotto dalla cartuccia della penna preriempita in una siringa. **Medicinali antidiabetici non studiati in combinazione con Suliqua** Suliqua non è stato studiato in associazione agli inibitori del dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), sulfaniluree, glinidie pioglitazone. **Viaggi** Per evitare errori di dosaggio e potenziali sovradosaggi con il passaggio a fusi orari diversi, il paziente deve consultare il medico prima di mettersi in viaggio. **Eccipienti** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente privo di sodio. Questo medicinale contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione di Suliqua con altri farmaci. Le informazioni fornite di seguito si basano su studi con monocomponenti. **Interazioni farmacodinamiche** Diverse sostanze incidono sul metabolismo del glucosio e questo può comportare una correzione della dose di Suliqua. Le sostanze che possono potenziare l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la suscettibilità all'ipoipoglicemia includono anti-iperipoglicemizzanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori della monammino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propoxifene, salicilati e sulfamidici. Le sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, estrogeni e progestinici, derivati fenotiazinici, somatropina, medicinali simpaticomimetici (ad es. epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, medicinali antipsicotici atipici (ad es. clozapina e olanzapina) e inibitori della proteasi. Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcol possono potenziare o indebolire l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, che talvolta può essere seguita da iperglicemia. Inoltre, sotto l'influenza dei medicinali simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti. **Interazioni farmacocinetiche** Lixisenatide è un peptide e non è metabolizzato dal citocromo P450. Negli studi *in vitro*, lixisenatide non ha influenzato l'attività degli isoenzimi del citocromo P450 o dei trasportatori esaminati nell'uomo. Non vi sono interazioni farmacocinetiche note per insulina glargine. **Effetto dello svuotamento gastrico sui medicinali orali** Il rallentamento dello svuotamento gastrico con lixisenatide può ridurre il tasso di assorbimento di medicinali somministrati per via orale. I pazienti che assumono medicinali con uno stretto indice terapeutico o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico devono essere attentamente seguiti, soprattutto all'inizio della terapia con lixisenatide. Questi medicinali devono essere assunti in maniera controllata in rapporto a lixisenatide. Se tali medicinali devono essere assunti con cibo, i pazienti devono essere istruiti ad assumerli, se possibile, con un pasto in cui non viene somministrato anche lixisenatide. Nel caso di medicinali orali particolarmente dipendenti da concentrazioni soglia per l'efficacia, come gli antibiotici, i pazienti devono essere istruiti ad assumere tali prodotti almeno 1 ora prima o 4 ore dopo l'iniezione di lixisenatide. Formulazioni gastroresistenti contenenti sostanze sensibili alla degradazione gastrica devono essere somministrate 1 ora prima o 4 ore dopo l'iniezione di lixisenatide. **Paracetamolo** Il paracetamolo è stato usato come medicinale standard per valutare gli effetti di lixisenatide sullo svuotamento gastrico. In seguito alla somministrazione di una singola dose di paracetamolo 1.000 mg, AUC e  $t_{1/2}$  di paracetamolo sono risultati invariati a prescindere dal momento della somministrazione (prima o dopo l'iniezione di lixisenatide). In seguito alla somministrazione 1 o 4 ore dopo 10 µg di lixisenatide, la  $C_{max}$  di paracetamolo era ridotta del 29% e del 31% rispettivamente, e il  $t_{max}$  mediano era ritardato rispettivamente di

2,0 e 1,75 ore. Con la dose di mantenimento di 20 µg sono stati previsti un ulteriore ritardo nel  $t_{max}$  e una riduzione della  $C_{max}$  di paracetamolo. Quando il paracetamolo è stato somministrato 1 h prima di lixisenatide non sono stati osservati effetti su  $C_{max}$  e  $t_{max}$  di paracetamolo. In base a questi risultati, non è richiesta alcuna correzione della dose di paracetamolo, ma quando si richiede un rapido inizio d'azione per l'efficacia, va tenuto in considerazione il ritardo osservato nel  $t_{max}$  quando il paracetamolo è somministrato 1-4 ore dopo lixisenatide. **Contraccettivi orali** In seguito alla somministrazione di una dose singola di un contraccettivo orale (etinilestradiolo 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 ora prima o 11 ore dopo 10 µg di lixisenatide,  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  e  $t_{max}$  di etinilestradiolo e levonorgestrel sono risultati invariati. La somministrazione di un contraccettivo orale 1 ora o 4 ore dopo lixisenatide non ha influito su AUC e  $t_{1/2}$  di etinilestradiolo e levonorgestrel, mentre la  $C_{max}$  di etinilestradiolo si era ridotta del 52% e del 39% rispettivamente e la  $C_{max}$  di levonorgestrel si era ridotta del 46% e del 20%, rispettivamente, e il  $t_{max}$  mediano era ritardato di 1-3 ore. La riduzione della  $C_{max}$  è di rilevanza clinica limitata e non sono richieste correzioni della dose dei contraccettivi orali. **Atorvastatina** Quando lixisenatide 20 µg è stato co-somministrato con atorvastatina 40 mg, al mattino per 6 giorni, l'esposizione ad atorvastatina è rimasta invariata, mentre la  $C_{max}$  si era ridotta del 31% e il  $t_{max}$  era ritardato di 3,25 ore. Con la somministrazione di atorvastatina la sera e di lixisenatide al mattino, non è stato osservato tale incremento del  $t_{max}$ , ma AUC e  $C_{max}$  di atorvastatina sono aumentate del 27% e del 66%, rispettivamente. Queste variazioni non sono clinicamente rilevanti, per cui non è richiesta alcuna modifica della dose di atorvastatina quando è co-somministrata con lixisenatide. **Warfarin e altri derivati cumarinici** Dopo co-somministrazione di warfarin 25 mg con dosi ripetute di lixisenatide 20 µg, non ci sono stati effetti su AUC o INR (International Normalized Ratio), mentre la  $C_{max}$  si era ridotta del 19% e il  $t_{max}$  era ritardato di 7 ore. In base a questi risultati, non è richiesta alcuna modifica della dose di warfarin quando è co-somministrato con lixisenatide; si raccomanda tuttavia il monitoraggio frequente dell'INR nei pazienti che assumono warfarin e/o derivati cumarinici all'inizio o alla fine del trattamento con lixisenatide. **Digossina** Dopo co-somministrazione di lixisenatide 20 µg e digossina 0,25 mg allo stato stazionario, l'AUC di digossina non è stata influenzata. Il  $t_{max}$  di digossina era ritardato di 1,5 ore e la  $C_{max}$  si era ridotta del 26%. In base a questi risultati, non è richiesta alcuna correzione della dose di digossina quando è co-somministrata con lixisenatide. **Ramipril** Dopo co-somministrazione di lixisenatide 20 µg e ramipril 5 mg nel corso di 6 giorni, l'AUC di ramipril era aumentata del 21% mentre la  $C_{max}$  si era ridotta del 63%. AUC e  $C_{max}$  del metabolita attivo (ramiprilato) non sono state influenzate. Il  $t_{max}$  di ramipril e ramiprilato era ritardato di circa 2,5 ore. In base a questi risultati, non è richiesta alcuna correzione della dose di ramipril quando è co-somministrata con lixisenatide.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Donne in età fertile** Suliqual non è raccomandato nelle donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi. **Gravidanza** Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza in studi clinici controllati con l'uso di Suliqual, insulina glargine, o lixisenatide. Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1.000 esiti di gravidanza) con insulina glargine non ha indicato nessun effetto tossico malformativo specifico né fetale/neonatale di insulina glargine. I dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva con insulina glargine. Non ci sono dati disponibili o vi è una quantità limitata di dati riguardanti l'uso di lixisenatide nelle donne in gravidanza. Gli studi con lixisenatide sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Suliqual non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. **Allattamento** Non è noto se insulina glargine o lixisenatide siano escreti nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Suliqual. **Fertilità** Gli studi sugli animali con lixisenatide o insulina glargine non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Suliqual non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, la capacità di concentrazione e reazione del paziente può essere compromessa in conseguenza a ipoglicemia o iperglicemia o, ad esempio, in seguito a una compromissione della vista. Ciò può costituire un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (ad es. alla guida di un veicolo o nell'uso di macchinari). I pazienti devono essere invitati ad adottare precauzioni per evitare l'ipoglicemia durante la guida e l'uso di macchinari. Ciò è particolarmente importante nei soggetti con una consapevolezza ridotta o nulla dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o che presentano episodi frequenti di ipoglicemia. Occorre considerare se sia consigliabile guidare o usare macchinari in tali circostanze.

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza** Le reazioni avverse segnalate più frequentemente durante il trattamento con Suliqual sono state ipoglicemia e reazioni avverse gastrointestinali (vedere il seguente paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate'). **Tabella delle reazioni avverse** Le seguenti reazioni avverse correlate risultanti dalle sperimentazioni cliniche sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in ordine di frequenza decrescente (molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, \leq 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$ ); molto raro ( $\leq 1/10.000$ )); non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco segnalate**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni e infestazioni			Rinofaringite Infezioni del tratto respiratorio superiore	
Disturbi del sistema immunitario			Orticaria	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia			
Patologie del sistema nervoso		Capogiri	Mal di testa	
Patologie gastrointestinali		Nausea Diarrea Vomito	Dispepsia Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Amiloidosi cutanea Lipodistrofia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni nella sede di iniezione	Spossatezza	

**Descrizione di reazioni avverse selezionate** *Ipoglicemia*. La tabella seguente descrive il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata ( $\leq 3,9$  mmol/L) e di ipoglicemia grave sia per Suliqual che per il farmaco comparatore\*\*\*.

**Tabella 2: Reazioni avverse documentate di ipoglicemia sintomatica o grave**

	Pazienti naïve all'insulina			Passaggio dall'insulina basale		Passaggio dall'agonista del recettore del GLP-1***	
	Suliqua	Insulina glargine	Lixisenatide	Suliqua	Insulina glargine	Suliqua	Agonista del recettore del GLP-1***
<b>N</b>	469	467	233	365	365	255	256
<b>Ipo</b> glicemia sintomatica documentata*							
Pazienti con evento, n (%)	120 (25,6%)	110 (23,6%)	15 (6,4%)	146 (40,0)	155 (42,5)	71 (27,8%)	6 (2,3%)
Eventi per anno-paziente, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
<b>Ipo</b> glicemia grave**							
Eventi per anno-paziente, n	0	≤0,01	0	0,02	≤0,01	≤0,01	0

\* L'ipoglicemia sintomatica documentata è un evento durante il quale i tipici sintomi di ipoglicemia sono accompagnati da una concentrazione plasmatica di glucosio misurata pari a ≤3,9 mmol/L.

\*\* L'ipoglicemia grave sintomatica è un evento che richiede l'assistenza di un'altra persona per la somministrazione attiva di carboidrati, glucagone o per altre azioni di rianimazione.

\*\*\*Liraglutide, exenatide BID (due volte al giorno) o a rilascio prolungato, dulaglutide o albiglutide.

**Patologie gastrointestinali** Sono state segnalate frequentemente reazioni avverse gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) durante il periodo di trattamento. Nei pazienti trattati con Suliqua, l'incidenza di nausea, diarrea e vomito correlati è stata rispettivamente dell'8,4%, 2,2% e 2,2%. Le reazioni avverse gastrointestinali erano prevalentemente lievi e di natura transitoria. **Disturbi del sistema immunitario** Reazioni allergiche (orticaria) possibilmente legate a Suliqua sono state segnalate nello 0,3% dei pazienti. Sono stati segnalati casi di reazione allergica generalizzata, tra cui reazione anafilattica e angioedema, dopo l'immissione in commercio di insulina glargine e lixisenatide. **Immunogenicità** La somministrazione di Suliqua può causare la produzione di anticorpi contro l'insulina glargine e/o lixisenatide. L'incidenza della produzione di anticorpi anti-insulina glargine era del 21,0% e del 26,2%. Nel 93% circa dei pazienti, gli anticorpi anti-insulina glargine presentavano reattività crociata all'insulina umana. L'incidenza della produzione di anticorpi anti-lixisenatide era del 43% circa. Né la presenza degli anticorpi anti-insulina glargine né quella degli anticorpi anti-lixisenatide aveva un impatto clinicamente rilevante sulla sicurezza o l'efficacia. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** Si possono verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno dell'area di iniezione prescelta può contribuire a ridurre o a prevenire queste reazioni. **Reazioni nella sede dell'iniezione** Alcuni pazienti (1,7%) che assumevano insulina, tra cui Suliqua, hanno manifestato eritema, edema locale e prurito nel sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4). **Frequenza cardiaca** È stato segnalato un aumento della frequenza cardiaca con l'uso di agonisti del recettore del GLP-1 e un aumento transitorio è stato osservato anche in alcuni studi con lixisenatide. Non è stato osservato alcun aumento nella frequenza cardiaca media in tutti gli studi di fase 3 con Suliqua. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Se un paziente riceve una dose di Suliqua superiore al necessario, possono insorgere reazioni avverse ipoglicemiche e gastrointestinali. Lievi episodi di ipoglicemia possono essere solitamente trattati con carboidrati orali. Può essere necessaria una correzione della dose del medicinale, delle abitudini alimentari, o dell'attività fisica. Episodi più gravi di ipoglicemia con coma, convulsioni, o disturbi neurologici possono essere trattati con glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o con glucosio endovenoso concentrato. Possono rendersi necessarie l'assunzione continua di carboidrati e l'osservazione costante, dal momento che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un apparente recupero clinico. In caso di reazioni avverse gastrointestinali, è possibile iniziare un adeguato trattamento di supporto in base ai segni clinici e ai sintomi del paziente.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nel diabete, insulina e analoghi per iniezione, a lunga durata Codice ATC: A10AE54. **Meccanismo d'azione** Suliqua combina 2 principi attivi con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo glicemico: insulina glargine, un analogo dell'insulina basale (che mira principalmente alla glicemia a digiuno) e lixisenatide, un agonista del recettore del GLP-1 (che mira principalmente alla glicemia post-prandiale). **Insulina glargine** L'attività principale dell'insulina, compresa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina e i suoi analoghi riducono la glicemia stimolando l'assorbimento del glucosio a livello periferico, in particolare da parte di muscoli scheletrici e grasso, nonché inibendo la produzione epatica di glucosio. L'insulina inibisce la lipolisi e la proteolisi e migliora la sintesi proteica. **Lixisenatide** Lixisenatide è un agonista del recettore del GLP-1. Il recettore del GLP-1 è l'obiettivo del GLP-1 nativo, un ormone incretinico endogeno che potenzia la secrezione di insulina glucosio-dipendente dalle cellule beta e sopprime il glucagone dalle cellule alfa del pancreas. Lixisenatide stimola la secrezione di insulina all'aumentare della glicemia, ma non in presenza di normoglicemia, limitando così il rischio di ipoglicemia. Parallelamente, la secrezione di glucagone viene soppressa. In caso di ipoglicemia, la funzione fisiologica di ripristino della secrezione di glucagone è preservata. Inoltre, un'iniezione post-prandiale di lixisenatide rallenta lo svuotamento gastrico, riducendo quindi la velocità con cui il glucosio derivato dai pasti viene assorbito e compare in circolo. **Effetti farmacodinamici Suliqua** L'associazione di insulina glargine e lixisenatide non ha impatto sulla farmacodinamica di insulina glargine. L'impatto dell'associazione di insulina glargine e lixisenatide sulla farmacodinamica di lixisenatide non è stato studiato negli studi di fase 1. Coerentemente con un rapporto profilo di concentrazione/tempo relativamente costante dell'insulina glargine nelle 24 ore quando somministrata da sola, il rapporto tasso di utilizzo del glucosio/tempo era simile, senza picchi pronunciati, con la somministrazione combinata di insulina glargine/lixisenatide. Il corso d'azione temporale delle insuline, tra cui Suliqua, può variare da una persona all'altra, nonché nella stessa persona. **Insulina glargine** Negli studi clinici con insulina glargine (100 unità/ml) l'effetto ipoglicemizzante su base molare (ovvero, quando somministrato alle stesse dosi) dell'insulina glargine per via endovenosa è uguale a quello dell'insulina umana. **Lixisenatide** In uno studio controllato di 28 giorni con placebo su pazienti con diabete di tipo 2, da 5 fino a 20 µg di lixisenatide hanno prodotto riduzioni statisticamente significative di glicemia post-prandiale dopo colazione, pranzo e cena. **Svuotamento gastrico** Dopo un pasto di prova marcato standardizzato, nello stesso studio di qui sopra, è stato confermato che lixisenatide rallenta lo svuotamento gastrico, riducendo quindi la velocità di assorbimento del glucosio post-prandiale. L'effetto di rallentamento dello svuotamento gastrico era mantenuto al termine dello studio. **Efficacia e sicurezza clinica** La sicurezza e l'efficacia di Suliqua sul controllo glicemico sono state valutate in tre studi clinici randomizzati in pazienti con diabete mellito di tipo 2: • In aggiunta alla metformina (naïve all'insulina) • Passaggio dall'insulina basale • Passaggio dall'agonista del recettore del GLP-1. In ciascuno degli studi clinici con controllo attivo, il trattamento con Suliqua ha prodotto miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi emoglobina A1c (HbA1c). Il raggiungimento di livelli

inferiori di HbA1c e l'ottenimento di una riduzione maggiore di HbA1c non ha aumentato i tassi di ipoglicemia con il trattamento combinato rispetto alla sola insulina glargine (vedere paragrafo 4.8). Nello studio clinico come aggiunta a metformina, il trattamento è stato iniziato a 10 dosi unitarie (10 unità di insulina glargine e 5 µg di lixisenatide). Nello studio clinico come passaggio dall'insulina basale, la dose iniziale era pari a 20 dosi unitarie (20 unità di insulina glargine e 10 µg di lixisenatide) o 30 dosi unitarie, (30 unità di insulina glargine e 10 µg di lixisenatide), vedere paragrafo 4.2, in base alla dose di insulina precedente. In entrambi gli studi la dose è stata titolata una volta a settimana, in base ai valori automisurati della glicemia a digiuno. In aggiunta alla metformina [naïve all'insulina] Studio clinico su pazienti con diabete di tipo 2 non sufficientemente controllati dal trattamento con un antidiabetico orale (OAD). Un totale di 1.170 pazienti con diabete di tipo 2 è stato randomizzato in uno studio in aperto con controllo attivo, di 30 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di Suliqua rispetto ai singoli componenti, insulina glargine (100 unità/ml) e lixisenatide (20 µg). I pazienti con diabete di tipo 2, trattati con sola metformina o metformina e un secondo trattamento OAD, che poteva essere una sulfanilurea o una glinide o un inibitore del SGLT-2 o un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)), che non venivano adeguatamente controllati con questo trattamento (intervallo HbA1c dal 7,5% al 10% per i pazienti precedentemente trattati con sola metformina e dal 7% al 9% per i pazienti precedentemente trattati con metformina e un secondo trattamento antidiabetico orale) hanno preso parte a un periodo di run-in per 4 settimane. Durante questa fase di run-in il trattamento con metformina è stato ottimizzato e qualsiasi altro OAD è stato interrotto. Al termine del periodo di run-in, i pazienti che restavano inadeguatamente controllati (HbA1c tra il 7% e il 10%) sono stati randomizzati a Suliqua, a insulina glargine oppure a lixisenatide. Su 1.479 pazienti che hanno iniziato la fase di run-in, 1.170 sono stati randomizzati. I motivi principali per il mancato ingresso alla fase di randomizzazione erano il valore FPG (fasting plasma glucose [glicemia a digiuno])  $\geq 13,9$  mmol/L e il valore HbA1c  $\leq 7\%$  o  $\geq 10\%$  al termine della fase di run-in. La popolazione randomizzata con diabete di tipo 2 presentava le seguenti caratteristiche: l'età media era di 58,4 anni, la maggioranza (il 57,1%) aveva dai 50 ai 64 anni d'età e il 50,6 per cento era di sesso maschile. L'indice di massa corporea (BMI) medio al basale era pari a 31,7 kg/m<sup>2</sup> con il 63,4% dei pazienti con un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. La durata media del diabete era di circa 9 anni. La metformina era una terapia di base obbligatoria e il 58% dei pazienti riceveva un secondo OAD allo screening, di cui una sulfanilurea nel 54% dei pazienti. Alla settimana 30, Suliqua ha fornito un miglioramento di HbA1c statisticamente significativo (valore  $p < 0,0001$ ) rispetto ai singoli componenti. In un'analisi prespecificata di questo endpoint primario, le differenze osservate erano coerenti rispetto al valore HbA1c basale ( $\leq 8\%$  o  $\geq 8\%$ ) o all'uso di OAD basale (sola metformina o metformina più secondo OAD). Vedere la tabella e la figura di seguito per gli altri endpoint dello studio.

**Tabella 3: Risultati a 30 settimane - Studio clinico come add-on a metformina (popolazione mITT)**

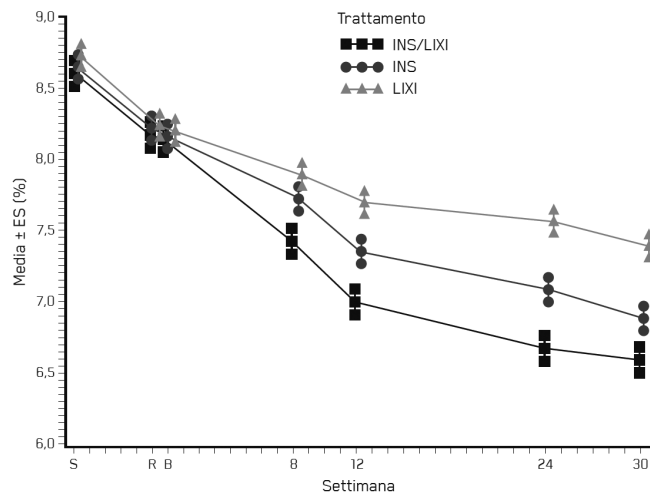
	Suliqua	Insulina glargine	Lixisenatide
<b>Numero di soggetti (mITT)</b>	468	466	233
<b>HbA1c (%)</b>			
Basale (media; fase post run-in)	8,1	8,1	8,1
Fine dello studio (media)	6,5	6,8	7,3
Variazione LS (least squares [minimi quadrati]) rispetto al basale (media)	-1,6	-1,3	-0,9
Differenza vs. insulina glargine [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)		-0,3 [-0,4, -0,2] ( $< 0,0001$ )	
Differenza vs. lixisenatide [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)			-0,8 [-0,9, -0,7] ( $< 0,0001$ )
Numero di pazienti (%) che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$ alla settimana 30*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)
<b>Glicemia a digiuno (mmol/L)</b>			
Basale (media)	9,88	9,75	9,79
Fine dello studio (media)	6,32	6,53	8,27
Variazione LS rispetto al basale (media)	-3,46	-3,27	-1,50
Differenza LS vs. glargine (media) [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)		-0,19 [da -0,420 a 0,038] (0,1017)	
Differenza LS vs. lixisenatide (media) [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)			-1,96 [da -2,246 a -1,682] ( $< 0,0001$ )
<b>PPG (postprandial glucose [glicemia postprandiale] a 2 ore (mmol/L)**</b>			
Basale (media)	15,19	14,61	14,72
Fine dello studio (media)	9,15	11,35	9,99
Variazione LS rispetto al basale	-5,68	-3,31	-4,58
Differenza LS vs. glargine (media) [intervallo di confidenza al 95%]		-2,38 (da -2,79 a -1,96)	
Differenza LS vs. lixisenatide (media) [intervallo di confidenza al 95%]			-1,10 (da -1,63 a -0,57)
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>			
Basale (media)	89,4	89,8	90,8
Variazione LS rispetto al basale (media)	-0,3	1,1	-2,3
Confronto vs. insulina glargine [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)		-1,4 [da -1,9 a -0,9] ( $< 0,0001$ )	

Confronto vs. lixisenatide [intervallo di confidenza al 95%]*			2,01 [da 1,4 a 2,6]
<b>Numero (%) di pazienti che hanno raggiunto HbA1c &lt;7% senza aumento del peso corporeo alla settimana 30</b>	202 (43,2%)	117 (25,1%)	65 (27,9%)
Differenza proporzionale vs. insulina glargine [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)		18,1 [da 12,2 a 24,0] (<0,0001)	
Differenza proporzionale vs. lixisenatide [intervallo di confidenza al 95%]*			15,2 [da 8,1 a 22,4]
<b>Dose giornaliera di insulina glargine</b>			
LS dose di insulina alla settimana 30 (media)	39,8	40,5	NA

\* Non incluso nella procedura d'analisi step-down prespecificata

\*\* PPG a 2 ore meno il valore glicemico prima del pasto

**Figura 1: livelli medi di HbA1c (%) ad ogni visita durante il periodo di trattamento randomizzato di 30 settimane -popolazione mITT**



I pazienti nel gruppo Suliqua hanno riportato una riduzione maggiore statisticamente significativa nel profilo medio del glucosio plasmatico a 7 punti auto-monitorato (SMPG) dal basale alla Settimana 30 (-3,35 mmol/L) rispetto ai pazienti nel gruppo insulina glargine (-2,66 mmol/L; differenza -0,69 mmol/L) e ai pazienti nel gruppo lixisenatide (-1,95 mmol/L; differenza -1,40 mmol/L) ( $p < 0,0001$  per entrambi i confronti). In tutti i punti temporali, i valori medi di glucosio plasmatico a 30 settimane erano inferiori nel gruppo Suliqua rispetto sia al gruppo insulina glargine che al gruppo lixisenatide, con la sola eccezione di un valore pre-colazione che era simile tra il gruppo Suliqua e il gruppo insulina glargine. *Passaggio dall'insulina basale Studio clinico su pazienti con diabete di tipo 2 non sufficientemente controllati con insulina basale* Un totale di 736 pazienti con diabete di tipo 2 ha partecipato a uno studio multicentrico, randomizzato, di 30 settimane, con controllo attivo, in aperto, a gruppi paralleli con 2 bracci di trattamento per valutare l'efficacia e la sicurezza di Suliqua rispetto a insulina glargine (100 unità/ml). I pazienti selezionati erano affetti da diabete di tipo 2 e sono stati trattati con insulina basale per almeno 6 mesi, ricevendo una dose giornaliera fissa compresa tra 15 e 40 U da sola o in associazione a 1 o 2 OAD (metformina o una sulfanilurea o una glinide o un inibitore del SGLT-2 o un inibitore della DPP-4), presentavano valori di HbA1c compresi tra 7,5% e 10% (livelli medi di HbA1c dell'8,5% allo screening) e valori di FPG inferiori o pari a 10,0 mmol/L o a 11,1 mmol/L in base al precedente trattamento antidiabetico. Dopo lo screening, i pazienti idonei ( $n=1.018$ ) hanno partecipato a una fase di run-in di 6 settimane in cui proseguivano o passavano a insulina glargine. Nel caso in cui stessero assumendo un'altra insulina basale, la loro dose di insulina veniva titolata/stabilizzata mentre proseguivano con l'assunzione di metformina (se precedentemente assunta) e qualsiasi altro OAD veniva interrotto. Al termine del periodo di run-in, i pazienti con valori di HbA1c compresi tra il 7 e il 10%, FPG <7,77 mmol/L e una dose giornaliera di insulina glargine da 20 a 50 unità, sono stati randomizzati a Suliqua ( $n=367$ ) oppure a insulina glargine ( $n=369$ ). Questa popolazione con diabete di tipo 2 presentava le seguenti caratteristiche: l'età media era di 60,0 anni, la maggior parte (il 56,3%) aveva dai 50 ai 64 anni d'età e il 53,3 per cento era di sesso femminile. Il BMI medio al basale era pari a 31,1 kg/m<sup>2</sup> con il 57,3% dei pazienti con un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. La durata media del diabete era di circa 12 anni e la durata media del precedente trattamento con insulina basale era di circa 3 anni. Allo screening, il 64,4% dei pazienti riceveva insulina glargine come insulina basale e il 95% riceveva almeno 1 OAD in associazione. Alla settimana 30, Suliqua ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo di HbA1c (valore  $p < 0,0001$ ) rispetto a insulina glargine. Vedere la tabella e la figura di seguito per gli altri endpoint dello studio.

**Tabella 4: Risultati a 30 settimane - Studio su popolazione mITT con diabete di tipo 2 non controllato con insulina basale**

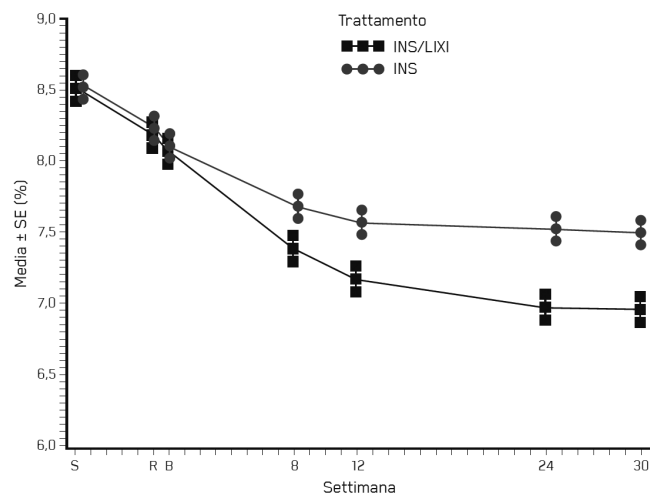
	Suliqua	Insulina glargine
<b>Numero di soggetti (mITT)</b>	366	365
<b>HbA1c (%)</b>		
Basale (media; fase post run-in)	8,1	8,1
Fine del trattamento (media)	6,9	7,5
Variazione LS rispetto al basale (media)	-1,1	-0,6
Differenza vs. insulina glargine [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)		-0,5 [-0,6, -0,4] (<0,0001)
Pazienti [n (%)] che hanno raggiunto HbA1c <7% alla settimana 30*	201 (54,9%)	108 (2,6%)

<b>Glicemia a digiuno (mmol/L)</b>		
Basale (media)	7,33	7,32
Fine dello studio (media)	6,78	6,69
Variazione LS rispetto al basale (media)	-0,35	-0,46
Differenza vs. insulina glargine [intervallo di confidenza al 95%]	0,11 (da -0,21 a 0,43)	
<b>PPG a 2 ore (mmol/L)**</b>		
Basale (media)	14,85	14,97
Fine dello studio (media)	9,91	13,41
Variazione LS rispetto al basale (media)	-4,72	-1,39
Differenza LS vs. glargine (media) [intervallo di confidenza al 95%]	-3,33 (da -3,89 a -2,77)	
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>		
Basale (media)	87,8	87,1
Variazione LS rispetto al basale (media)	-0,7	0,7
Confronto vs. insulina glargine [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)	-1,4 [da -1,8 a -0,9] ( $<0,0001$ )	
<b>Numero (%) di pazienti che hanno raggiunto HbA1c &lt;7% senza aumento del peso corporeo alla settimana 30</b>	125 (34,2%)	49 (13,4%)
Differenza proporzionale vs. insulina glargine [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)	20,8 [da 15,0 a 26,7] ( $<0,0001$ )	
<b>Dose giornaliera di insulina glargine</b>		
Basale (media)	35,0	35,2
Endpoint (media)	46,7	46,7
LS variazione dose di insulina alla settimana 30 (media)	10,6	10,9

\* Non incluso nella procedura d'analisi step-down prespecificata

\*\* PPG a 2 ore meno il valore glicemico prima del pasto

**Figura 2: livelli medi di HbA1c (%) ad ogni visita durante il periodo di trattamento randomizzato di 30 settimane - popolazione mITT**



**Passaggio dall'agonista del recettore del GLP-1 Studio clinico in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con agonista del recettore del GLP-1** In uno studio randomizzato, in aperto, di 26 settimane l'efficacia e la sicurezza di Suliqa sono state valutate, rispetto al trattamento con l'agonista del recettore del GLP1 utilizzato in precedenza allo studio e rimasto invariato. Lo studio ha incluso 514 pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato (livello di HbA1c dal 7% al 9% compresi entrambi gli estremi) trattati per almeno 4 mesi con liraglutide o exenatide o per almeno 6 mesi con dulaglutide, albiglutide o exenatide a rilascio prolungato, tutti alla dose massima tollerata e metformina da sola o in associazione con pioglitazone, un inibitore del SGLT-2 o entrambi. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati o a ricevere Suliqa o a continuare con il precedente agonista del recettore del GLP-1, entrambi in aggiunta al precedente trattamento antidiabetico orale. Allo screening il 59,7% dei soggetti ha ricevuto un agonista del recettore del GLP-1 una o due volte al giorno e il 40,3% ha ricevuto un agonista del recettore del GLP-1 una volta alla settimana. Allo screening, il 6,6% dei soggetti ha ricevuto pioglitazone e il 10,1% un inibitore del SGLT 2 in associazione con metformina. La popolazione dello studio presentava le seguenti caratteristiche: l'età media era di 59,6 anni, il 52,5% dei soggetti era di sesso maschile. La durata media del diabete era di 11 anni, la durata media del precedente trattamento con agonista del recettore del GLP 1 era di 1,9 anni, il BMI medio era di circa 32,9 kg/m<sup>2</sup>, l'eGFR medio era di 87,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e il 90,7% dei pazienti aveva un eGFR  $\geq 60$  ml/min. Alla settimana 26, Suliqa ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'HbA1c ( $p < 0,0001$ ). Un'analisi predefinita per sottotipo di agonista del recettore del GLP 1 (una/due volte al giorno o la formulazione settimanale) utilizzata allo screening ha

mostrato che la variazione di HbA1c alla settimana 26 era simile per ciascun sottogruppo e coerente con l'analisi primaria per la popolazione complessiva. La dose giornaliera media di Suliqua alla settimana 26 era di 43,5 dosi unitarie. Vedere la tabella e la figura di seguito per gli altri endpoint dello studio.

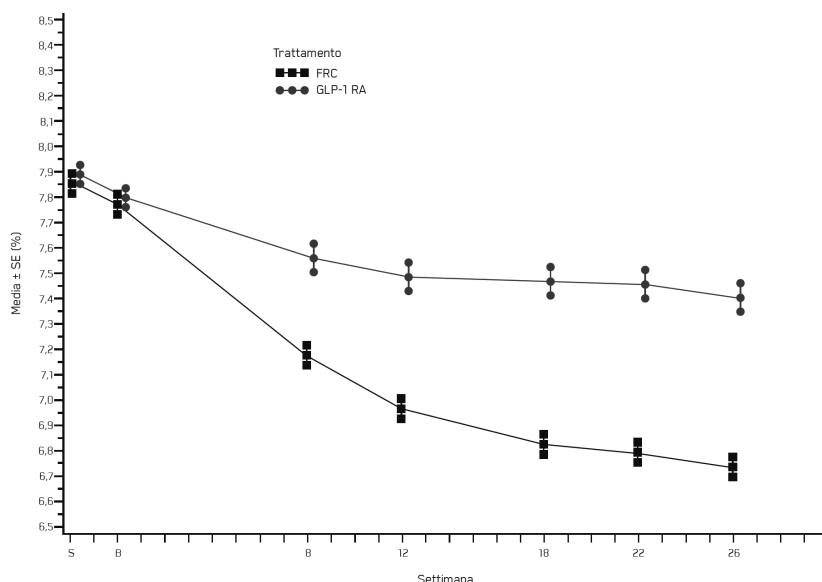
**Tabella 5: Risultati alla 26° settimana- Studio nella popolazione mITT con diabete di tipo 2 non controllato con agonista del recettore del GLP-1**

	Suliqua	Agonista del recettore del GLP-1
<b>Numero di soggetti (mITT)</b>	252	253
<b>HbA1c (%)</b>		
Basale (media; fase post <i>run-in</i> )	7,8	7,8
Fine del trattamento (media)	6,7	7,4
Variazione LS rispetto al basale (media)	-1,0	-0,4
Differenza vs agonista del recettore del GLP-1 [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)		-0,6 [-0,8, -0,5] (<0,0001)
<b>Pazienti [n (%)] che hanno raggiunto HbA1c &lt;7% alla 26 settimana</b>	156 (61,9%)	65 (25,7%)
Differenza proporzionale (intervallo di confidenza al 95%) vs agonista del recettore del GLP-1		36,1% (28,1% to 44%)
Valore p		<0,0001
<b>Glicemia a digiuno (mmol/l)</b>		
Basale (media)	9,06	9,45
Fine dello studio (media)	6,86	8,66
Variazione LS rispetto al basale (media)	-2,28	-0,60
Differenza vs agonista del recettore del GLP-1 [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)		-1,67 (-2,00 a -1,34) (<0,0001)
<b>PPG a due ore (mmol/l) **</b>		
Basale (media)	13,60	13,78
Fine dello studio (media)	9,68	12,59
Variazione LS rispetto al basale (media)	-4,0	-1,11
Differenza LS vs agonista del recettore del GLP-1 (media) [intervallo di confidenza al 95%] (valore p)		-2,9 (-3,42 a -2,28) (<0,0001)
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>		
Basale (media)	93,01	95,49
Variazione LS rispetto al basale (media)	1,89	-1,14
Confronto vs agonista del recettore GLP-1 [intervallo di confidenza al 95%] del (valore p)		-3,03 (2,417 a 3,643) (<0,0001)

\* Liraglutide, exenatide BID o a rilascio prolungato, dulaglutide o albiglutide.

\*\*PPG a due ore meno il valore glicemico prima del pasto

**Figura 3: Livelli medi di HbA1c (%) ad ogni visita durante il periodo di trattamento randomizzato di 26 settimane - popolazione mITT**





Uso concomitante di Suliqua con inibitori del SGLT 2 (SGLT2i) L'uso concomitante di Suliqua con SGLT2i è supportato da analisi di sottogruppi di tre studi clinici randomizzati di fase 3 (119 pazienti in trattamento con la combinazione a rapporto fisso (*fixed ratio combination*) FRC) insulina glargine/lixisenatide che hanno ricevuto anche SGLT2i). Uno studio condotto in Europa e Nord America ha incluso i dati di 26 pazienti (10,1%) che hanno ricevuto contemporaneamente la combinazione a rapporto fisso insulina glargine/lixisenatide, metformina e un SGLT2i. Altri due studi di Fase 3 del programma di sviluppo clinico giapponese dedicato, condotto su pazienti che non hanno raggiunto un sufficiente controllo glicemico con OAD, hanno fornito dati per 59 pazienti (22,7%) e 34 pazienti (21,1%), rispettivamente, che hanno ricevuto contemporaneamente SGLT2i e la combinazione a rapporto fisso insulina glargine/lixisenatide. I dati di questi 3 studi mostrano che l'inizio di Suliqua in pazienti non adeguatamente controllati con un trattamento che includeva SGLT2i porta a un miglioramento nella variazione di HbA1c rispetto ai medicinali comparatori (insulina glargine, lixisenatide, liraglutide, exenatide BID o a rilascio prolungato, dulaglutide o abiraglutide). Non vi è stato un aumento del rischio di ipoglicemia e nessuna differenza rilevante nel profilo di sicurezza generale nel gruppo trattato con SGLT2i rispetto al gruppo non trattato. Studi sugli esiti cardiovascolari La sicurezza cardiovascolare di insulina glargine e lixisenatide è stata stabilita rispettivamente nelle sperimentazioni cliniche ORIGIN ed ELIXA. Non è stata condotta alcuna sperimentazione sugli esiti cardiovascolari con Suliqua. Insulina glargine La sperimentazione Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (ossia, ORIGIN) era uno studio in aperto, randomizzato, su 12.537 pazienti che ha confrontato insulina glargine 100 Unità alla terapia standard sul tempo al primo evento avverso cardiovascolare maggiore (MACE). Nel MACE erano compresi eventi di morte cardiovascolare (CV), infarto miocardico non fatale e ictus non fatale. La durata media del follow-up dello studio era di 6,2 anni. L'incidenza di MACE era simile tra insulina glargine 100 Unità e la terapia standard in ORIGIN (rapporto di rischio (IC al 95%) per MACE; 1,02 (0,94, 1,11)). Lixisenatide Lo studio ELIXA era uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha valutato gli esiti CV durante il trattamento con lixisenatide in pazienti (n=6.068) con diabete mellito di tipo 2 dopo una recente sindrome coronarica acuta. L'endpoint primario di efficacia combinata era il tempo al primo di uno dei seguenti eventi: morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, o ricovero ospedaliero per angina instabile. La durata media del follow-up dello studio era di 25,8 e 25,7 mesi nel gruppo lixisenatide e nel gruppo placebo, rispettivamente. L'incidenza dell'endpoint primario era simile nei gruppi lixisenatide (13,4%) e placebo (13,2%): il rapporto di rischio (HR) per lixisenatide vs. placebo era pari a 1,017, con un intervallo di confidenza (IC) al 95% bilaterale associato da 0,886 a 1,168. Popolazione pediatrica L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con Suliqua in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento Il rapporto insulina glargine/lixisenatide non ha alcun impatto rilevante sulla farmacocinetica di insulina glargine e lixisenatide in Suliqua. Dopo la somministrazione sottocutanea delle combinazioni di insulina glargine/lixisenatide ai pazienti con diabete di tipo 1, l'insulina glargine non ha mostrato alcun picco pronunciato. L'esposizione a insulina glargine dopo la somministrazione della combinazione insulina glargine/lixisenatide era dell'86-88% rispetto alla somministrazione di iniezioni simultanee separate di insulina glargine e lixisenatide. Tale differenza non è clinicamente rilevante. Dopo la somministrazione sottocutanea delle combinazioni di insulina glargine/lixisenatide a pazienti con diabete di tipo 1, il  $t_{max}$  mediano di lixisenatide rientrava nell'intervallo da 2,5 a 3,0 ore. L'AUC era simile, mentre c'era una piccola riduzione nella  $C_{max}$  di lixisenatide del 22-34% rispetto alla somministrazione simultanea separata di insulina glargine e lixisenatide, che probabilmente non è clinicamente rilevante. Non vi sono differenze clinicamente rilevanti nel tasso di assorbimento quando lixisenatide in monoterapia viene somministrato per via sottocutanea nell'addome, nel deltoide, o nella coscia. Distribuzione Il volume apparente di distribuzione di insulina glargine dopo somministrazione sottocutanea delle combinazioni di insulina glargine/lixisenatide ( $V_{ss}/F$ ) è pari a circa 1.700 L. Lixisenatide ha un basso livello (55%) di legame alle proteine umane. Il volume di distribuzione apparente di lixisenatide dopo la somministrazione sottocutanea delle combinazioni di insulina glargine/lixisenatide ( $V_z/F$ ) è pari a circa 100 L. Biotrasformazione Uno studio sul metabolismo di pazienti diabetici che ricevevano la sola insulina glargine indica che l'insulina glargine viene rapidamente metabolizzata nel terminale carbossilico della catena B per formare due metaboliti attivi, M1 (21A-Gly-insulina) e M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Nel plasma, il principale composto circolante è il metabolita M1. I risultati di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che l'effetto dell'iniezione sottocutanea di insulina glargine è dovuto principalmente all'esposizione a M1. Come peptide, lixisenatide è eliminato attraverso filtrazione glomerulare, seguita da riassorbimento tubulare e successiva degradazione metabolica che produce peptidi più piccoli e amminoacidi che sono reintrodotti nel metabolismo proteico. Eliminazione Dopo una singola somministrazione sottocutanea dell'associazione insulina glargine/lixisenatide, la clearance apparente media (CL/F) dell'insulina glargine è stata di circa 120 L/h. Dopo somministrazione sottocutanea in dose multipla di lixisenatide in pazienti con diabete di tipo 2, l'emivita terminale media è stata di circa 3 ore e la clearance apparente media (CL/F) di circa 35 L/h. Popolazioni speciali Compromissione renale Nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina calcolata in base alla formula di Cockcroft-Gault 60-90 ml/min), moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) e grave (clearance della creatinina 15-30 ml/min) l'AUC di lixisenatide è aumentata rispettivamente del 46%, 51% e 87%. L'insulina glargine non è stata studiata in pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale, tuttavia, il fabbisogno di insulina potrebbe diminuire a causa del ridotto metabolismo insulinico. Compromissione epatica Dal momento che lixisenatide è eliminato prevalentemente dal rene, non sono stati condotti studi farmacocinetici su pazienti con compromissione epatica acuta o cronica. Non si ritiene che la disfunzione epatica possa influire sulla farmacocinetica di lixisenatide. L'insulina glargine non è stata studiata in pazienti diabetici con compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica, il fabbisogno di insulina potrebbe diminuire a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico. Età, etnia, sesso e peso corporeo Insulina glargine L'effetto di età, etnia e sesso sulla farmacocinetica di insulina glargine non è stato valutato. Negli studi clinici controllati su adulti con insulina glargine (100 unità/ml), le analisi di sottogruppi in base all'età, alla etnia e al sesso non hanno mostrato differenze di sicurezza ed efficacia. Lixisenatide L'età non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lixisenatide. In uno studio farmacocinetico in soggetti anziani non diabetici, la somministrazione di lixisenatide 20 µg ha prodotto un incremento medio dell'AUC di lixisenatide del 29% nella popolazione anziana (11 soggetti fra 65 e 74 anni e 7 soggetti di età ≥75 anni) rispetto a 18 soggetti di età compresa tra 18 e 45 anni, dato probabilmente correlato alla minore funzionalità renale del gruppo più anziano. L'origine etnica non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lixisenatide in base ai risultati di studi farmacocinetici in soggetti caucasici, giapponesi e cinesi. Il sesso non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lixisenatide. Il peso corporeo non ha effetti clinicamente rilevanti sull'AUC di lixisenatide. Immunogenicità In presenza di anticorpi anti-lixisenatide, l'esposizione a lixisenatide e la variabilità nell'esposizione sono notevolmente accresciute, indipendentemente dal livello di dose. Popolazione pediatrica Non sono stati condotti studi con Suliqua in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi su animali con la combinazione di insulina glargine e lixisenatide per valutare la teratogenicità a dosi ripetute, la carcinogenesi, la genotossicità o la tossicità della riproduzione. Insulina glargine I dati preclinici per insulina glargine non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Lixisenatide In studi di cancerogenicità sottocutanea di 2 anni sono stati osservati tumori non letali delle cellule C della tiroide in ratti e topi e sono considerati causati da un meccanismo non genotossico mediato dal recettore del GLP-1 al quale i roditori sono particolarmente sensibili. Iperplasia delle cellule C e adenoma sono stati osservati nei ratti a tutte le dosi e non è stato possibile definire la dose alla quale non sono stati evidenziati effetti avversi (no observed adverse effect level, NOAEL). Nei topi, questi effetti si sono verificati a un livello di esposizione 9,3 volte superiore rispetto all'esposizione alle dosi terapeutiche nell'uomo. Non sono stati osservati carcinomi delle cellule C nel topo e carcinomi delle cellule C si sono verificati nei ratti a un tasso di esposizione di circa 900 volte rispetto all'esposizione umana alle dosi terapeutiche. In uno studio di cancerogenicità per via sottocutanea durato 2 anni nei topi, sono stati osservati 3 casi di adenocarcinoma dell'endometrio nel gruppo a dose intermedia con un aumento statisticamente significativo, corrispondente a un tasso di esposizione di 97 volte. Non è stato dimostrato nessun effetto correlato al trattamento. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità maschile e femminile nei ratti. Lesioni reversibili testicolari e dell'epididimo sono state osservate in cani trattati con lixisenatide. Non sono stati osservati effetti correlati alla spermatogenesi in uomini sani. In studi sullo sviluppo embrio-

fetale, sono stati osservati malformazioni, ritardo della crescita, ritardata ossificazione ed effetti scheletrici nei ratti a tutte le dosi (esposizione 5 volte superiore rispetto all'esposizione umana) e nei conigli ad alte dosi di lixisenatide (esposizione 32 volte superiore rispetto all'esposizione umana). In entrambe le specie, vi è stata una lieve tossicità materna consistente in un basso consumo di cibo e riduzione del peso corporeo. La crescita neonatale è risultata ridotta in ratti maschi esposti ad alte dosi di lixisenatide durante la fine della gestazione e l'allattamento, con un leggero aumento della mortalità della prole.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo 85 %, Metionina, Metacresolo, Cloruro di zinco, Acido cloridrico concentrato (per la correzione del pH), Idrossido di sodio (per la correzione del pH), Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

Prima del primo utilizzo: 3 anni. Dopo il primo utilizzo: 28 giorni. Dopo il primo utilizzo: Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare. Non congelare. Non conservare con l'ago inserito. Conservare la penna al riparo da calore o luce diretti. Il cappuccio della penna deve essere rimesso sulla penna dopo ciascuna iniezione per proteggerla dalla luce.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare e non collocare vicino al comparto congelatore o a una busta refrigerante. Conservare la penna preriempita nella confezione esterna per tenere il medicinale al riparo dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia di vetro incolore di tipo I con uno stantuffo nero (gomma bromobutilica) e una capsula ghiera (alluminio) con dischetti ermetici laminati inseriti (gomma bromobutilica sul lato prodotto e poliisoprene all'esterno) contenente 3 ml di soluzione. Ciascuna cartuccia è inserita in una penna monouso. Confezioni da 3, 5 e 10 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima del primo utilizzo, la penna deve essere tolta dal frigorifero e deve essere tenuta sotto i 25°C per 1-2 ore. Controllare la cartuccia prima dell'uso. Usare solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle solide visibili e se ha una consistenza acquosa. Suliqua non deve essere miscelato con altre insuline o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il profilo tempo/azione e la miscelazione può causare la precipitazione. Prima di ciascun utilizzo, occorre sempre inserire un nuovo ago. Gli aghi non devono essere riutilizzati. Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione. In caso di aghi bloccati, il paziente deve seguire le istruzioni riportate nelle "Istruzioni per l'uso" allegate al foglio illustrativo. Gli aghi non sono inclusi nella confezione. Le penne vuote non devono essere mai riutilizzate e devono essere correttamente eliminate. Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere utilizzata da un solo paziente. Si deve sempre controllare l'etichetta prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra Suliqua e altri medicinali antidiabetici, incluse le 2 diverse penne di Suliqua (vedere paragrafo 4.4). Leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo prima di utilizzare Suliqua. Eventuale medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere eliminato conformemente alle disposizioni locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-aventis Groupe - 54, rue La Boétie 75008 Paris Francia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1157/001

EU/1/16/1157/002

EU/1/16/1157/003

EU/1/16/1157/004

EU/1/16/1157/005

EU/1/16/1157/006

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 Gennaio 2017

Data dell'ultimo rinnovo: 22 Novembre 2021

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

<b>Classe di rimborsabilità:</b> A/PHT-Nota 100	
<b>Prezzo al pubblico</b> (IVA inclusa):	
SULIQUA® 100 UI/mL (glargine) + 50 mcg/mL (lixisenatide) soluzione iniettabile in penna preriempita, 3 penne	€ 158,43
SULIQUA® 100 UI/mL (glargine) + 33 mcg/mL (lixisenatide) soluzione iniettabile in penna preriempita, 3 penne	€ 158,43
<b>Regime di dispensazione:</b> ricetta ripetibile	
L'associazione di Suliqua con metformina con o senza inibitori del SGLT-2 non è ancora rimborsata	