

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **EPERZAN**^{MC}

albiglutide

Poudre pour solution injectable
en stylos injecteurs préremplis

30 mg/0,5 mL et 50 mg/0,5 mL
(après reconstitution)

Antihyperglycémiant

Agoniste du récepteur GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) humain

GlaxoSmithKline Inc.
7333, Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de rédaction :
12 février 2016

Numéro de contrôle : 165145

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

EPERZAN est une marque de commerce de Glaxo Group Limited, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGE
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
Posologie et administration	19
SURDOSAGE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	28
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	44
TOXICOLOGIE.....	44
RÉFÉRENCES	46
 <i>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</i>	 47

Pr **EPERZAN**^{MC}

albiglutide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Poudre pour solution injectable présentée dans un stylo injecteur prérempli 30 mg/0,5 mL* et 50 mg/0,5 mL* *après la reconstitution	Phosphate de sodium monobasique monohydraté Phosphate de sodium dibasique anhydre Tréhalose dihydraté Mannitol Polysorbate 80 Eau pour injection

DESCRIPTION

EPERZAN^{MC} contient de l'albiglutide, un analogue du GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) humain, et il exerce une activité agoniste sur le récepteur GLP-1. L'albiglutide est issu de la fusion génétique de 2 copies en tandem de GLP-1 humain modifié (dont la séquence d'acides aminés présente 97 % d'homologie avec le GLP-1 [7-36] humain endogène) et d'albumine humaine. La séquence du GLP-1 a été modifiée par la substitution en position 8 d'une glycine à l'alanine présente à l'état naturel, cela afin de conférer une résistance à la protéolyse orchestrée par la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV). Grâce au fragment d'albumine humaine de la protéine de fusion recombinante de même qu'à la résistance à la DPP-IV, la demi-vie est prolongée et le médicament peut être administré une fois par semaine.

L'albiglutide est produite à partir d'une souche de *Saccharomyces cerevisiae* modifiée de manière à exprimer la protéine thérapeutique.

EPERZAN^{MC} est présenté dans un stylo injecteur muni d'une cartouche à double compartiment contenant une poudre de couleur blanche à jaune et un diluant limpide pour solution injectable.

Chaque stylo injecteur prérempli à usage unique de 30 mg renferme 40,3 mg d'albiglutide lyophilisé et 0,65 mL de diluant conçus pour délivrer une solution dosée à 30 mg dans un volume de 0,5 mL après la reconstitution. Chaque stylo injecteur prérempli à usage unique de 50 mg renferme 67,0 mg d'albiglutide lyophilisé et 0,65 mL de diluant conçus pour délivrer une solution dosée à 50 mg dans un volume de 0,5 mL après la reconstitution (voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EPERZAN^{MC} est indiqué chez les adultes atteints du diabète de type 2, comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer l'équilibre glycémique, à raison de une dose par semaine :

- en monothérapie chez les patients dont la glycémie n'est pas équilibrée de façon satisfaisante par le régime alimentaire et l'exercice et lorsque la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance;
- en association avec l'une des options thérapeutiques suivantes chez les patients dont la glycémie n'est pas équilibrée :
 - la metformine, quand le régime alimentaire et l'exercice plus la dose maximale tolérée de metformine ne permettent pas d'obtenir un équilibre adéquat de la glycémie;
 - la metformine et une sulfonylurée, quand le régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie par la metformine et une sulfonylurée ne permettent pas d'obtenir un équilibre adéquat de la glycémie;
 - l'insuline basale associée à des antidiabétiques oraux, quand le régime alimentaire et l'exercice plus l'insuline basale associée à des antidiabétiques oraux ne permettent pas d'obtenir un équilibre adéquat de la glycémie (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

L'association d'EPERZAN^{MC} et d'insuline prandiale (à courte durée d'action) n'a pas fait l'objet d'étude.

EPERZAN^{MC} ne doit pas être employé pour le traitement du diabète de type 1 (anciennement appelé *diabète insulino-dépendant* ou DID), ni pour le traitement des patients qui présentent une acidocétose diabétique.

Personnes âgées (> 65 ans)

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EPERZAN^{MC} n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 18 ans. EPERZAN^{MC} n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénicité et mutagénicité).
- Les femmes enceintes ou qui allaitent (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Des tumeurs des cellules C de la thyroïde ont été observées durant les études menées chez des rongeurs sur les agonistes du récepteur GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), à des expositions cliniquement pertinentes. On ne peut confirmer si oui ou non EPERZAN^{MC} cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde chez l'être humain.

EPERZAN^{MC} est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Généralités

EPERZAN^{MC} ne doit pas être employé pour le traitement du diabète de type 1 ni pour le traitement des patients qui présentent une acidocétose diabétique.

EPERZAN^{MC} ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Carcinogénèse et mutagenèse

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

Les agonistes du récepteur GLP-1 ont été associés à une fréquence accrue d'hyperplasie focale, d'adénomes et de carcinomes des cellules C de la thyroïde chez les rongeurs. On ignore si les agonistes du récepteur GLP-1 sont associés à des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde chez l'être humain. On n'a pas mené d'études de carcinogénicité sur EPERZAN^{MC} en raison des effets de négativation des anticorps anti-médicament qui se forment chez les rongeurs. Aucune lésion histologique de la thyroïde liée au médicament n'a été observée au cours d'une étude de 52 semaines sur l'administration d'EPERZAN^{MC} à des singes (voir la section TOXICOLOGIE).

Dans l'ensemble des 8 essais cliniques de phase III, un carcinome médullaire de la thyroïde a été diagnostiqué chez 2 patients (dont 1 ayant reçu EPERZAN^{MC} et l'autre, un placebo). Tous deux présentaient au départ un taux sérique de calcitonine notablement élevé, ce qui évoque un état préexistant.

EPERZAN^{MC} est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2. Les patients doivent être mis au courant du risque de carcinome médullaire de la thyroïde et des symptômes accompagnant les tumeurs de la thyroïde (p. ex., présence d'une masse dans le cou, dysphagie, dyspnée ou enrouement persistant). L'utilité clinique d'une surveillance systématique du taux sérique de calcitonine n'a pas été établie.

Système cardiovasculaire

Augmentation de la fréquence cardiaque : EPERZAN^{MC} entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). Lors des études menées auprès de patients atteints de diabète de type 2, des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 1 à 2 battements par minute (bpm) ont été observées avec l'albiglutide par comparaison au placebo. Au cours d'une étude approfondie sur l'intervalle QT réalisée auprès de sujets en bonne santé, une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (de 6 à 8 bpm) a été relevée après l'administration de doses répétées d'albiglutide à 50 mg, comparativement aux valeurs initiales. Lors des études menées auprès de patients atteints de diabète de type 2, les effets indésirables de fibrillation auriculaire (1,0 %) et de flutter auriculaire (0,2 %) ont été signalés plus souvent avec EPERZAN^{MC} qu'avec tous les autres agents de comparaison (0,5 % et 0 %, respectivement) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les augmentations de la fréquence cardiaque peuvent entraîner l'aggravation des maladies cardiaques chez les patients qui ont des antécédents de cardiopathie ischémique ou de tachyarythmie. La prudence est de mise chez ces patients.

Allongement de l'intervalle PR : EPERZAN^{MC} provoque un allongement de l'intervalle PR de 4 à 5 ms à l'électrocardiogramme chez les sujets en bonne santé (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). La prudence s'impose chez les patients qui ont une cardiopathie structurale sous-jacente, des anomalies préexistantes de la conduction, une maladie cardiaque ischémique ou des cardiomyopathies, car ces patients peuvent être exposés à un risque accru de troubles de la conduction cardiaque. Lors d'études menées chez des patients atteints de diabète de type 2, un allongement moyen de l'intervalle PR d'environ 2 ms a été observé avec l'albiglutide par comparaison au placebo. L'allongement de l'intervalle PR a également été associé à un risque accru de fibrillation auriculaire; par conséquent, la prudence est de mise chez les patients qui ont des antécédents de fibrillation auriculaire.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie est augmenté lorsqu'EPERZAN^{MC} est utilisé en association avec les sécrétagogues de l'insuline (p. ex., les sulfonylurées) ou l'insuline. Par conséquent, il peut être nécessaire d'administrer aux patients une plus faible dose de sulfonylurée ou d'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Appareil digestif

Au cours des essais cliniques contrôlés par placebo, les événements gastro-intestinaux ont été plus fréquents chez les patients traités par EPERZAN^{MC} que chez ceux ayant reçu un placebo, et comprenaient la diarrhée, les nausées et les vomissements (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Gastro-intestinal).

EPERZAN^{MC} n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère préexistante, y compris une gastroparésie sévère.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Risque de pancréatite aiguë

Lors d'essais cliniques, une pancréatite aiguë a été signalée en association avec EPERZAN^{MC} et d'autres agonistes du récepteur GLP-1 (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients doivent être mis au courant des signes et des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë (notamment la douleur abdominale intense persistante, irradiant parfois dans le dos, pouvant être accompagnée ou non de vomissements). On doit surveiller de près les patients pour déceler les signes ou symptômes de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, il faut immédiatement cesser l'administration d'EPERZAN^{MC} et amorcer une prise en charge adéquate. Si une pancréatite est confirmée, le traitement par EPERZAN^{MC} ne doit pas être repris.

On n'a pas mené d'étude sur EPERZAN^{MC} chez des patients ayant des antécédents de pancréatite afin de déterminer si ces patients sont exposés à un plus grand risque de pancréatite. Envisager l'emploi d'autres traitements antidiabétiques en présence d'antécédents de pancréatite.

Système nerveux

Aucune étude n'a été menée quant aux effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Les patients qui prennent EPERZAN^{MC} en association avec des sécrétagogues de l'insuline (p. ex., des sulfonylurées) ou de l'insuline doivent être informés de la nécessité de prendre les précautions requises pour prévenir l'hypoglycémie lorsqu'ils conduisent ou font fonctionner des machines (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Hypoglycémie).

Fonction sexuelle/reproduction

Il n'existe pas de données sur les effets d'EPERZAN^{MC} sur la fertilité humaine. Les études menées sur des souris n'ont pas démontré d'effet sur la fertilité (voir la section

TOXICOLOGIE). Le risque pour l'être humain est inconnu.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation d'EPERZAN^{MC} durant la grossesse. Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir TOXICOLOGIE).

L'emploi d'EPERZAN^{MC} n'est pas recommandé durant la grossesse (voir la section CONTRE-INDICATIONS). La patiente qui souhaite tomber enceinte doit cesser l'emploi d'EPERZAN^{MC} au moins 1 mois d'avance compte tenu de la longue période d'élimination d'EPERZAN^{MC}.

Femmes qui allaitent : Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation d'EPERZAN^{MC} durant l'allaitement.

On ignore si EPERZAN^{MC} est excrété dans le lait maternel humain durant l'allaitement. Étant donné qu'EPERZAN^{MC} est un agent thérapeutique protéique à base d'albumine, sa présence dans le lait maternel humain est probable. Une diminution du poids corporel a été observée chez les petits de souris ayant été traitées par EPERZAN^{MC} durant la gestation et la lactation (voir la section TOXICOLOGIE). EPERZAN^{MC} n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Enfants (< 18 ans) : Voir la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Sur l'ensemble des patients (N = 2 365) ayant pris part aux 8 essais cliniques de phase III qui avaient reçu EPERZAN^{MC}, 19 % (n = 444) avaient au moins 65 ans, et moins de 2 % (n = 52) avaient au moins 75 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité d'EPERZAN^{MC} entre ces patients et les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés.

Insuffisance rénale : Chez les patients traités par des agonistes du récepteur GLP-1, on a rapporté après la commercialisation des produits des cas d'insuffisance rénale aiguë et d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique, pour lesquels une hémodialyse est parfois nécessaire. Certains de ces événements ont été signalés chez des patients n'ayant pas de néphropathie sous-jacente connue. Une majorité des événements signalés se sont produits chez des patients ayant éprouvé des nausées, des vomissements, une diarrhée ou une déshydratation. Au cours d'une étude menée sur EPERZAN^{MC} chez des patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section ESSAIS CLINIQUES), la fréquence de ces réactions gastro-intestinales augmentait à mesure que la fonction rénale diminuait. Étant donné que ces réactions peuvent altérer davantage la fonction rénale, il faut se montrer prudent lorsqu'on amorce un traitement par EPERZAN^{MC} ou qu'on en augmente la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : L'innocuité et l'efficacité d'EPERZAN^{MC} n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Réactions d'hypersensibilité : Dans l'ensemble des 8 essais cliniques de phase III, une réaction d'hypersensibilité grave s'accompagnant d'un prurit, d'une éruption cutanée et d'une dyspnée est survenue chez un patient traité par EPERZAN^{MC}. S'il survient une réaction d'hypersensibilité, mettre fin au traitement par EPERZAN^{MC}; traiter rapidement conformément aux normes de soins et maintenir le patient sous surveillance jusqu'à la résolution des symptômes et des signes. EPERZAN^{MC} ne doit pas être utilisé après la survenue d'une réaction d'hypersensibilité (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Des cas d'œdème de Quincke ont également été signalés durant l'emploi d'autres agonistes du récepteur GLP-1. La prudence est de mise chez les patients ayant déjà présenté un œdème de Quincke durant le traitement par un autre agoniste du récepteur GLP-1, car on ignore si ces patients seront prédisposés à l'œdème de Quincke durant le traitement par EPERZAN^{MC}.

Issues macrovasculaires : Aucun essai clinique n'a produit de données concluantes quant à la réduction du risque macrovasculaire liée à l'emploi d'EPERZAN^{MC}.

Surveillance et examens de laboratoire : La réponse à tout traitement antidiabétique devrait faire l'objet d'une surveillance assurée par le dosage périodique de la glycémie et par la détermination du taux d'HbA_{1c}, le but visé consistant à ramener les valeurs de ces paramètres à l'intérieur de la plage normale. Le taux d'HbA_{1c} est particulièrement utile pour l'évaluation du contrôle glycémique à long terme. L'autosurveillance de la glycémie est recommandée chez le patient qui amorce un traitement par EPERZAN^{MC} en association avec une sulfonylurée ou une insuline pour réduire la dose de sulfonylurée ou d'insuline, et ainsi diminuer le risque d'hypoglycémie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité d'EPERZAN^{MC} (albiglutide) chez les patients atteints de diabète de type 2 a été évaluée dans le cadre de 8 essais cliniques de phase III contrôlés par placebo et par témoin actif, durant lesquels 2 365 patients au total (3 623 patients-années) ont été traités par EPERZAN^{MC}.

On a effectué une analyse des données groupées de 7 essais cliniques, qui comportaient des comparaisons avec le glimépiride, la pioglitazone, le liraglutide, la sitagliptine (1 essai chacun), l'insuline (2 essais, dont 1 par rapport à l'insuline prandiale, et l'autre, par rapport à l'insuline basale) et un placebo (4 essais). Durant ces essais, EPERZAN^{MC} a été administré en monothérapie, ou en association avec des antidiabétiques oraux, ou en association avec de l'insuline basale. Ces 7 essais réunissaient au total 2 116 patients (3 370 patients-années) traités par EPERZAN^{MC} et 2 284 patients (3 628 patients-années) traités par un agent de comparaison actif ou un placebo. Les essais étaient d'une durée allant de 32 semaines à 3 ans. Un autre essai clinique de phase III, d'une durée de 52 semaines, avait pour but d'évaluer EPERZAN^{MC} (N = 249) par rapport à un témoin actif (sitagliptine, N = 246) chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

Compte tenu de la longue durée des essais, le recours à des traitements antidiabétiques supplémentaires était permis si les valeurs seuils de la glycémie étaient dépassées conformément

aux critères préétablis. La metformine et l'insuline glargine ont été les médicaments auxquels on a eu recours le plus souvent.

Chez les patients ayant pris part à l'analyse de l'innocuité menée à partir des données groupées de 7 études, les plus fréquents effets indésirables survenus durant le traitement chez 10 % ou plus des patients traités par EPERZAN^{MC} à la 104^e semaine, et plus souvent dans les groupes EPERZAN^{MC} que dans tous les groupes de comparaison (y compris le placebo) ont été la diarrhée (12,9 % vs 9,2 %), les nausées (11,5 % vs 10,6 %), les réactions au point d'injection dont l'éruption cutanée, l'érythème ou les démangeaisons (13,1 % vs 2,9 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (12,9 % vs 11,2 %). Le pourcentage de patients chez qui les effets indésirables ont mené à l'abandon de l'étude s'est établi à 7,5 % pour EPERZAN^{MC} et à 5,8 % pour tous les agents de comparaison. L'effet indésirable ayant le plus souvent mené à l'abandon de l'étude a été la réaction au point d'injection (1,5 % pour EPERZAN^{MC} vs 0 % pour tous les agents de comparaison).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les effets indésirables survenus durant le traitement chez au moins 1 % des patients et plus souvent chez ceux ayant reçu EPERZAN^{MC}, à la 104^e semaine, sont résumés au [Tableau 1](#).

Tableau 1 Effets indésirables survenus durant le traitement à une fréquence ≥ 1 % dans n'importe quel groupe, et plus souvent dans les groupes de traitement par l'albiglutide, à la 104^e semaine

	Albiglutide^a N = 923 n (%)	Placebo^a N = 468 n (%)	Albiglutide^b N = 2 116 n (%)	Tous les agents de comparaison^b N = 2 284 n (%)
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	-	-	22 (1,0)	11 (0,5)
Palpitations	9 (1,0)	0 (0,0)	-	-
Troubles auriculaires et labyrinthiques				
Vertige	24 (2,6)	6 (1,3)	41 (1,9)	23 (1,0)
Troubles oculaires				
Cataracte	26 (2,8)	11 (2,4)	66 (3,1)	68 (3,0)
Rétinopathie diabétique	33 (3,6)	8 (1,7)	-	-
Vision trouble	14 (1,5)	3 (0,6)	24 (1,1)	14 (0,6)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	121 (13,1)	49 (10,5)	272 (12,9)	209 (9,2)

	Albiglutide^a N = 923 n (%)	Placebo^a N = 468 n (%)	Albiglutide^b N = 2 116 n (%)	Tous les agents de comparaison^b N = 2 284 n (%)
Nausées	102 (11,1)	45 (9,6)	243 (11,5)	242 (10,6)
Vomissements	39 (4,2)	12 (2,6)	104 (4,9)	101 (4,4)
Constipation	-	-	100 (4,7)	87 (3,8)
Dyspepsie	31 (3,4)	13 (2,8)	80 (3,8)	58 (2,5)
Reflux gastro-œsophagien	32 (3,5)	9 (1,9)	64 (3,0)	47 (2,1)
Douleur abdominale	-	-	60 (2,8)	59 (2,6)
Gastrite	-	-	41 (1,9)	39 (1,7)
Distension abdominale	10 (1,1)	3 (0,6)	31 (1,5)	22 (1,0)
Flatulences	-	-	31 (1,5)	21 (0,9)
Odontalgie	12 (1,3)	4 (0,9)	23 (1,1)	22 (1,0)
Affections générales et anomalies au point d'administration				
Réaction au point d'injection	97 (10,5)	10 (2,1)	187 (8,8)	45 (2,0)
Fatigue	-	-	74 (3,5)	61 (2,7)
Érythème au point d'injection	16 (1,7)	2 (0,4)	40 (1,9)	8 (0,4)
Éruption au point d'injection	13 (1,4)	0 (0,0)	28 (1,3)	1 (0,0)
Prurit au point d'injection	-	-	23 (1,1)	11 (0,5)
Asthénie	10 (1,1)	3 (0,6)	-	-
Troubles immunitaires				
Allergie saisonnière	-	-	26 (1,2)	24 (1,1)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	131 (14,2)	61 (13,0)	274 (12,9)	256 (11,2)
Sinusite	57 (6,2)	27 (5,8)	130 (6,1)	111 (4,9)
Gastro-entérite	33 (3,6)	12 (2,6)	69 (3,3)	72 (3,2)
Grippe	48 (5,2)	15 (3,2)	-	-
Pneumonie	17 (1,8)	3 (0,6)	37 (1,7)	18 (0,8)
Abcès dentaire	-	-	31 (1,5)	32 (1,4)
Onychomycose	-	-	26 (1,2)	21 (0,9)
Infection dentaire	-	-	24 (1,1)	20 (0,9)
Zona	13 (1,4)	6 (1,3)	-	-
Otite moyenne	9 (1,0)	4 (0,9)	-	-
Sinusite aiguë	9 (1,0)	3 (0,6)	-	-
Furoncle	9 (1,0)	0 (0,0)	-	-
Blessure, empoisonnement et complication des suites d'une intervention				
Lacérations	17 (1,8)	5 (1,1)	27 (1,3)	26 (1,1)
Épreuves de laboratoire				
Hausse du taux de gamma-glutamyl- transférase	14 (1,5)	4 (0,9)	24 (1,1)	14 (0,6)

	Albiglutide^a N = 923 n (%)	Placebo^a N = 468 n (%)	Albiglutide^b N = 2 116 n (%)	Tous les agents de comparaison^b N = 2 284 n (%)
Élévation des enzymes hépatiques	10 (1,1)	3 (0,6)	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Goutte	14 (1,5)	4 (0,9)	26 (1,2)	17 (0,7)
Hyperlipidémie	11 (1,2)	1 (0,2)	-	-
Hypercholestérolémie	10 (1,1)	4 (0,9)	-	-
Carence en vitamine D	10 (1,1)	3 (0,6)	-	-
Hypokaliémie	9 (1,0)	1 (0,2)	-	-
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculo-squelettique	-	-	73 (3,4)	72 (3,2)
Dorsalgie	62 (6,7)	27 (5,8)	-	-
Arthralgie	61 (6,6)	30 (6,4)	-	-
Spasmes musculaires	-	-	49 (2,3)	49 (2,1)
Exostose	9 (1,0)	4 (0,9)	-	-
Cervicalgie	-	-	22 (1,0)	18 (0,8)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	-	-	79 (3,7)	84 (3,7)
Hypoesthésie	19 (2,1)	5 (1,1)	35 (1,7)	26 (1,1)
Neuropathie périphérique	20 (2,2)	7 (1,5)	32 (1,5)	34 (1,5)
Paresthésie	15 (1,6)	3 (0,6)	24 (1,1)	18 (0,8)
Syndrome du tunnel carpien	9 (1,0)	3 (0,6)	-	-
Migraine	9 (1,0)	3 (0,6)	22 (1,0)	9 (0,4)
Troubles psychiatriques				
Anxiété	26 (2,8)	11 (2,4)	53 (2,5)	43 (1,9)
Insomnie	26 (2,8)	10 (2,1)	-	-
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Dysfonction érectile	12 (1,3)	4 (0,9)	-	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	64 (6,9)	29 (6,2)	-	-
Douleur oropharyngée	19 (2,1)	9 (1,9)	39 (1,8)	42 (1,8)
Congestion des sinus	18 (2,0)	6 (1,3)	32 (1,5)	32 (1,4)
Asthme	10 (1,1)	4 (0,9)	28 (1,3)	20 (0,9)
Dyspnée	14 (1,5)	6 (1,3)	-	-
Rhinite allergique	11 (1,2)	5 (1,1)	-	-
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	23 (2,5)	10 (2,1)	-	-
Prurit	11 (1,2)	0 (0,0)	-	-

	Albiglutide^a N = 923 n (%)	Placebo^a N = 468 n (%)	Albiglutide^b N = 2 116 n (%)	Tous les agents de comparaison^b N = 2 284 n (%)
Dermatite	9 (1,0)	3 (0,6)		
Troubles vasculaires				
Hypertension	75 (8,1)	38 (8,1)	156 (7,4)	165 (7,2)
Bouffées de chaleur	9 (1,0)	2 (0,4)	-	-

^a Durée moyenne de 93,4 semaines pour les patients recevant l'albiglutide et de 85,7 semaines pour ceux affectés au placebo

^b Durée moyenne de 75,1 semaines pour les patients recevant l'albiglutide et de 74,9 semaines pour ceux affectés à tous les agents de comparaison

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (de 0,5 % à 1 %)

Troubles hématologiques et lymphatiques : éosinophilie, anémie ferriprive, neutropénie, thrombocytopénie.

Affections cardiaques : angine de poitrine.

Troubles auriculaires et labyrinthiques : otalgie, bouchon de cérumen.

Troubles endocriniens : goitre, hypothyroïdie.

Troubles oculaires : conjonctivite, glaucome, presbytie, douleur oculaire.

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale, syndrome du côlon irritable, sensibilité abdominale, éructation, empoisonnement alimentaire.

Affections générales et anomalies au point d'administration : hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, œdème, malaise à la poitrine, maladie de type grippal.

Troubles hépatobiliaires : stéatose hépatique.

Infections et infestations : pied d'athlète, abcès sous-cutané, mycose vulvovaginale, infection locale, herpès de la bouche, infection des voies respiratoires, rhinite, eczéma marginé, otite externe, infection virale, cystite, paronychie, labyrinthite.

Blessure, empoisonnement et complication des suites d'une intervention : brûlure thermique, lésion au ménisque, commotion cérébrale, chute, traumatisme articulaire, blessure d'un membre, fracture d'une côte.

Épreuves de laboratoire : souffle cardiaque, augmentation du taux d'acide urique dans le sang, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux sanguin de potassium, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperuricémie, déshydratation.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : doigt à ressort, douleur thoracique musculo-squelettique, fasciite plantaire, syndrome de la coiffe des rotateurs, douleur à la mâchoire, protrusion de disque intervertébral, costochondrite, enflure articulaire.

Néoplasmes bénins, malins ou de nature non précisée (y compris les kystes et les polypes) : carcinome basocellulaire.

Troubles du système nerveux : syncope, névralgie sciatique, accident ischémique transitoire.

Troubles psychiatriques : trouble panique, idées suicidaires.

Troubles rénaux et urinaires : protéinurie, hématurie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinorrhée, épistaxis.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, urticaire, alopecie, sécheresse de la peau, érythème, lésion cutanée, ecchymose.

Troubles vasculaires : hématome, hypotension.

Effets respiratoires : Dans l'ensemble des 7 essais contrôlés par placebo et par témoin actif, une pneumonie est survenue chez 1,8 % des patients traités par EPERZAN^{MC} et chez 0,8 % des patients faisant partie des groupes de comparaison. Dans le cas d'EPERZAN^{MC}, il s'agissait d'épisodes uniques de pneumonie survenus chez des patients ayant pris part aux études comportant une période d'observation d'une durée allant de 32 semaines à 3 ans.

Effets cardiovasculaires : Dans l'ensemble des 7 essais contrôlés par placebo et par témoin actif, la fibrillation auriculaire (1,0 %) et le flutter auriculaire (0,2 %) ont été signalés plus souvent chez les patients traités par EPERZAN^{MC} que chez ceux faisant partie des groupes de comparaison (0,5 % et 0 %, respectivement). L'incidence ajustée en fonction de l'exposition de la fibrillation/du flutter auriculaires s'est établie à 8,2 événements/1 000 patients-années avec EPERZAN^{MC} et à 3,4 événements/1 000 patients-années avec l'ensemble des agents de comparaison. Dans les groupes EPERZAN^{MC} tout comme dans les groupes de comparaison, les patients ayant subi des effets cardiovasculaires étaient généralement de sexe masculin, d'âge plus avancé, ou atteints d'insuffisance rénale ou de maladie cardiaque.

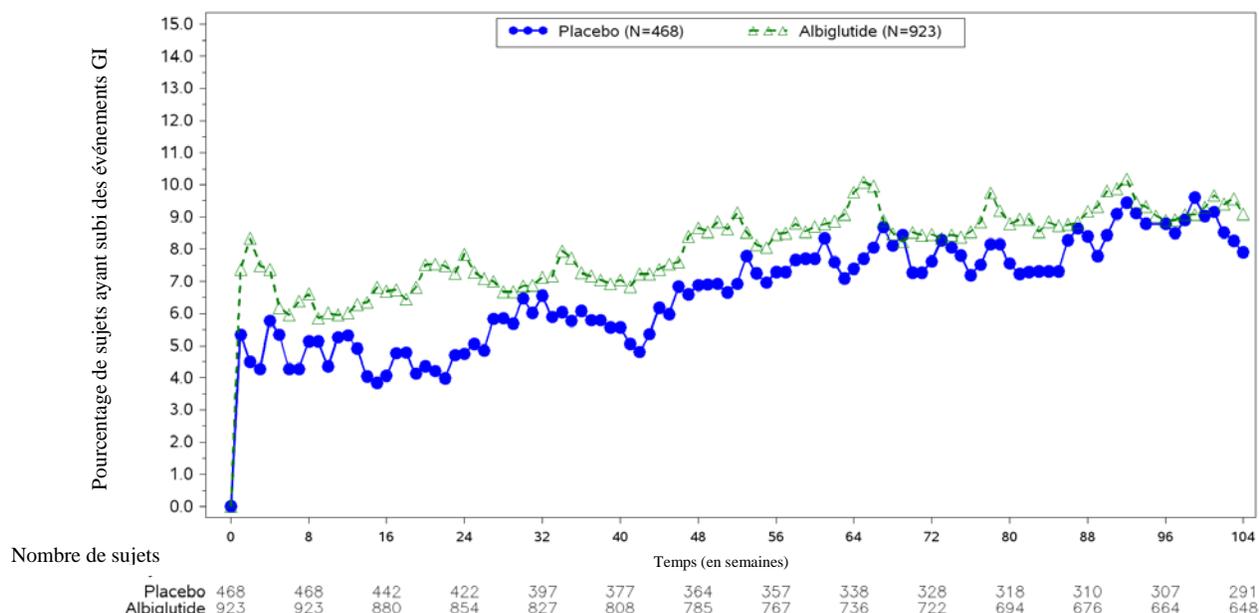
Pancréatite : Dans l'ensemble des 8 essais cliniques de phase III, une pancréatite jugée comme étant probablement liée au traitement est survenue chez 0,3 % (6 sur 2 365) des patients recevant EPERZAN^{MC}, aucun (0 sur 468) des patients recevant un placebo et 0,1 % (2 sur 2 062) des patients recevant un agent de comparaison actif.

Événements gastro-intestinaux : La diarrhée et les nausées étaient habituellement légères et se sont atténuées en moins de 1 semaine dans la plupart des cas. La majorité des événements gastro-intestinaux sont survenus au cours des 6 premiers mois de traitement (voir la Figure 1).

La fréquence des abandons du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable gastro-intestinal était peu élevée et semblable dans les groupes EPERZAN^{MC} et placebo (1,7 % dans les 2 cas).

Durant l'essai de comparaison directe avec le liraglutide, les nausées et les vomissements ont été plus fréquents dans le groupe liraglutide que dans le groupe EPERZAN^{MC} (29,2 % vs 9,9 % et 9,3 % vs 5,0 %, respectivement), tandis que la diarrhée a été observée à une fréquence similaire dans les 2 groupes (13,5 % vs 14,9 %). La différence au chapitre des effets indésirables gastro-intestinaux a été attribuée principalement aux événements survenus durant les 12 premières semaines de traitement.

Figure 1 Événements gastro-intestinaux survenus durant le traitement au fil du temps - albiglutide vs placebo (population ayant pris part à l'analyse de l'innocuité, données regroupées des essais de phase III)



Remarque : Sont considérés comme étant « survenus durant le traitement » les événements ayant débuté le ou après le premier jour d'administration du médicament à l'étude et au cours des 56 jours ayant suivi la fin du traitement par le médicament à l'étude. Le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages est le nombre de sujets (montré ci-dessus) considérés comme ayant été sous traitement à un temps particulier. Un événement peut être compté pendant plusieurs semaines, selon sa durée. On compte une seule fois les sujets ayant subi plus d'un événement au cours d'une semaine donnée.

Appendicite : Dans l'ensemble des 8 essais cliniques de phase III, une appendicite grave est survenue chez 0,2 % (5 sur 2 365) des patients traités par EPERZAN^{MC} comparativement à 0 % des patients ayant reçu l'un ou l'autre des agents de comparaison, à la 104^e semaine.

Réactions au point d'injection : Lors des essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 3 ans, des réactions au point d'injection (incluant généralement une éruption cutanée, un érythème ou des démangeaisons au point d'injection) sont survenues chez 17,6 % des patients traités par EPERZAN^{MC} (N = 923) comparativement à 7,5 % de ceux ayant reçu des injections de placebo (N = 468), et ont entraîné l'abandon du traitement chez 2 % de tous les patients traités par EPERZAN^{MC}. Les réactions au point d'injection étaient généralement légères (72,8 % des patients sous EPERZAN^{MC} et 94,3 % des patients sous placebo), et peu de patients ont dû faire l'objet d'un traitement (6,3 % vs 0,9 %, respectivement). Parmi les patients ayant présenté une réaction au point d'injection, les deux tiers environ n'ont eu qu'une ou deux réactions.

Hypoglycémie : Dans l'ensemble des 8 essais cliniques de phase III, une hypoglycémie sévère (dont le traitement a nécessité l'assistance d'une autre personne) est survenue chez 5 patients traités par EPERZAN^{MC} (N = 2 365). L'hypoglycémie était plus fréquente lorsqu'EPERZAN^{MC} était administré conjointement avec une sulfonylurée ou de l'insuline (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie). La proportion of patients ayant présenté au moins un épisode symptomatique documenté d'hypoglycémie sous EPERZAN^{MC}, et la

proportion de patients ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie sévère sous EPERZAN^{MC} au cours des essais cliniques sont décrites au [Tableau 2](#).

Tableau 2 Fréquence (%) de l'hypoglycémie durant les essais cliniques sur EPERZAN^{MCa}

Monothérapie^b	Placebo	EPERZAN (30 mg/semaine)
(52 semaines)	N = 101	N = 101
Épisode documenté, symptomatique ^c	2 %	2 %
Épisode sévère ^d	-	-
Emploi en association avec la metformine (104 semaines)^e	Placebo N = 101	EPERZAN N = 302
Épisode documenté, symptomatique	4 %	3 %
Épisode sévère	-	-
Emploi en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine (52 semaines)	Placebo N = 151	EPERZAN N = 150
Épisode documenté, symptomatique	1 %	3 %
Épisode sévère	-	1 %
Emploi en association avec la metformine et une sulfonylurée) (52 semaines)	Placebo N = 115	EPERZAN N = 271
Épisode documenté, symptomatique	7 %	13 %
Épisode sévère	-	0,4 %
Emploi en association avec de l'insuline glargine (26 semaines)	Insuline lispro N = 281	EPERZAN N = 285
Épisode documenté, symptomatique	30 %	16 %
Épisode sévère	0,7 %	-
Emploi en association avec la metformine avec ou sans sulfonylurée (52 semaines)	Insuline glargine N = 241	EPERZAN N = 504
Épisode documenté, symptomatique	27 %	17 %
Épisode sévère	0,4 %	0,4 %
Emploi en association avec un ADO en présence d'insuffisance rénale (26 semaines)	Sitagliptine N = 246	EPERZAN N = 249
Épisode documenté, symptomatique	6 %	10 %
Épisode sévère	0,8 %	-

ADO = antidiabétique oral.

^a Les données présentées sont celles ayant servi à évaluer le paramètre principal et comprennent uniquement les événements survenus durant le traitement par les médicaments assignés à l'issue de la répartition aléatoire, et excluent les événements survenus après l'utilisation de médicaments de secours pour rétablir l'équilibre glycémique (c.-à-d. principalement la metformine ou l'insuline).

^b Dans cet essai, aucun épisode documenté, symptomatique d'hypoglycémie, ni aucun épisode sévère d'hypoglycémie n'a été rapporté pour EPERZAN^{MC} à 50 mg, et ces données ont été omises du tableau.

^c Glycémie $\leq 0,79$ mmol/L et présence de symptômes d'hypoglycémie.

^d Événement exigeant l'assistance d'une autre personne pour pratiquer une manœuvre de réanimation.

^e Taux d'hypoglycémie symptomatique documentée pour les témoins actifs : 18 % (glimépiride) et 2 % (sitagliptine).

Immunogénicité : Dans la population ayant pris part à l'analyse de l'innocuité menée à partir des données groupées de 7 études (d'une durée allant de 32 semaines à au moins 104 semaines), 116 des 2 098 patients (6 %) ont obtenu un résultat positif au dépistage des anticorps anti-albiglutide à un moment ou à un autre au cours des essais. Aucun de ces anticorps n'a démontré le pouvoir de neutraliser l'activité de l'albiglutide *in vitro*, et la formation d'anticorps n'a pas été associée à une diminution de l'efficacité [évaluée d'après le taux d'HbA_{1c} et la glycémie à jeun, ou l'altération des propriétés pharmacocinétiques de l'albiglutide]. En général, la production d'anticorps était passagère et ne persistait pas. Les titres d'anticorps étaient généralement bas et ne différaient pas de ceux observés chez un petit nombre de patients (~0,6 %) qui se sont révélés porteurs d'anticorps entraînant une réaction croisée avec l'albiglutide avant le traitement. Compte tenu de la proche homologie de l'albiglutide et du GLP-1 humain, la majorité des patients porteurs d'anticorps anti-albiglutide se sont également révélés porteurs d'anticorps anti-GLP-1; aucun d'eux n'était neutralisant.

Même si la plupart des patients ayant présenté des réactions au point d'injection n'étaient pas porteurs d'anticorps (~85 %), ces réactions ont été plus fréquentes chez les porteurs d'anticorps (41 %, N = 116) que chez les non-porteurs (14 %, N = 1 927). Les réactions au point d'injection ont été le plus souvent légères, se sont généralement atténuées sans interruption du traitement et n'ont pas entraîné l'abandon de l'étude. Elles n'ont pas été plus sévères ni n'ont duré plus longtemps chez les patients porteurs d'anticorps que chez les non-porteurs. Cela dit, l'expression des effets indésirables s'est révélée généralement similaire chez les porteurs et les non-porteurs d'anticorps. Aucun effet indésirable grave lié à l'hypersensibilité n'a été relevé chez les patients porteurs d'anticorps.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

EPERZAN^{MC} entraîne un retard de la vidange gastrique, ce qui risque d'influencer l'absorption des médicaments administrés en concomitance par voie orale. Au cours d'essais portant sur les interactions médicament-médicament faisant appel à des doses multiples, on n'a pas relevé de variation significative des expositions générales aux médicaments administrés conjointement, sauf dans le cas de la simvastatine (voir ci-dessous et [Tableau 3](#)).

Digoxine : L'albiglutide n'a pas modifié de façon notable la pharmacocinétique d'une dose unique de digoxine (0,5 mg) administrée en concomitance avec de l'albiglutide (50 mg par semaine) à l'état d'équilibre.

Contraceptifs oraux : L'albiglutide (50 mg par semaine durant 4 semaines) n'a pas eu d'effets d'importance clinique sur la pharmacocinétique à l'équilibre d'un contraceptif oral associant de la noréthindrone à 0,5 mg et de l'éthinylœstradiol à 0,035 mg. De plus, l'administration concomitante d'albiglutide et d'un contraceptif oral combiné n'a pas entraîné d'effets cliniquement significatifs sur l'hormone lutéinisante, l'hormone folliculostimulante ou la progestérone.

Simvastatine : Une dose unique de simvastatine (80 mg) a été administrée en concomitance avec de l'albiglutide (50 mg par semaine) à l'état d'équilibre. On a observé pour la simvastatine une diminution de 40 % de l'ASC et une augmentation de 18 % la C_{max} . Dans le cas de la simvastatine acide, on a observé une augmentation de 36 % de l'ASC et une augmentation d'environ 98 % de la C_{max} . La demi-vie de la simvastatine et de la simvastatine acide a diminué, passant d'environ 7 heures à 3,5 heures. La pertinence clinique de ces changements n'a pas été établie.

Warfarine : On n'a pas relevé d'effets d'importance clinique sur la pharmacocinétique des énantiomères R et S de la warfarine après l'administration d'une dose unique du mélange racémique de la warfarine (25 mg) avec de l'albiglutide (50 mg par semaine) à l'état d'équilibre. Par ailleurs, l'albiglutide n'a pas altéré de façon significative les effets pharmacodynamiques de la warfarine, selon la mesure du rapport international normalisé.

Tableau 3 Effet de l'albiglutide sur l'exposition générale aux médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance ^a	Dose d'EPERZAN ^{MC}	Rapport de la moyenne géométrique (Rapport avec/sans médicament concomitant) Absence d'effet = 1		
			Analyte	ASC (IC à 90 %) ^b	C_{max} (IC à 90 %)
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose des médicaments administrés en concomitance dans les cas suivants :					
Simvastatine	80 mg	50 mg 1 f.p.s. durant 5 semaines	Simvastatine	0,60 (0,52 – 0,69)	1,18 (1,02 – 1,38)
			Simvastatine acide	1,36 (1,19 – 1,55)	1,98 (1,75 – 2,25)
Digoxine	0,5 mg	50 mg 1 f.p.s. durant 5 semaines	Digoxine	1,09 (1,01 – 1,18)	1,11 (0,98 – 1,26)
Contraceptif oral ^c	0,035 mg d'éthinylœstradiol et 0,5 mg de noréthindrone	50 mg 1 f.p.s. durant 4 semaines	Noréthindrone	1,00 (0,96 – 1,04)	1,04 (0,98 – 1,10)
			Lévonorgestrel	1,09 (1,06 – 1,14)	1,20 (1,11 – 1,29)
Warfarine	25 mg	50 mg 1 f.p.s. durant 5 semaines	R-warfarine	1,02 (0,98 – 1,07)	0,94 (0,89 – 0,99)
			S-warfarine	0,99 (0,95 – 1,03)	0,93 (0,87 – 0,98)

f.p.s. = fois par semaine

a. Dose unique, à moins d'indication contraire.

b. ASC_{inf} pour les médicaments administrés en une seule dose et ASC_{24h} pour les médicaments administrés en doses multiples.

c. Sujets ayant reçu un contraceptif oral à faible dose pendant 2 cycles de traitements de 28 jours (21 jours sous traitement actif/7 jours sous placebo).

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque : EPERZAN^{MC} entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). Il faut se montrer prudent lorsqu'EPERZAN^{MC} est administré avec d'autres médicaments qui ont aussi pour effet d'augmenter la fréquence cardiaque, tels les médicaments qui exercent une activité sympathomimétique ou anticholinergique.

Médicaments qui allongent l'intervalle PR : EPERZAN^{MC} provoque un allongement de l'intervalle PR (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). On n'a pas évalué l'effet que peut avoir sur l'intervalle PR l'administration concomitante d'EPERZAN^{MC} et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR (dont, entre autres, les antiarythmiques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les antagonistes des récepteurs β -adrénergiques, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les analogues de la somatostatine). Par conséquent, l'emploi concomitant d'EPERZAN^{MC} et de ces médicaments doit être entrepris avec prudence.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Chez les patients qui entreprennent un traitement par EPERZAN^{MC}, il pourrait être nécessaire de réduire la dose des sécrétagogues de l'insuline (p. ex., sulfonylurées) ou de l'insuline administrés en concomitance afin de diminuer le risque d'hypoglycémie.

EPERZAN^{MC} entraîne un retard de la vidange gastrique, ce qui risque d'influencer l'absorption des médicaments administrés en concomitance par voie orale (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

La dose recommandée d'EPERZAN^{MC} est de 30 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée. La dose peut être augmentée à 50 mg une fois par semaine, selon la réponse glycémique individuelle.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EPERZAN^{MC} chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (\geq 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale

On n'a pas relevé de modification cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale (légère, modérée, sévère et nécessitant une hémodialyse) au cours des études de pharmacologie clinique et des essais cliniques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques et ESSAIS CLINIQUES). Il faut se montrer prudent lorsqu'on amorce un traitement par EPERZAN^{MC} ou qu'on en augmente la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une surveillance de la fonction rénale s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui signalent des réactions gastro-intestinales sévères, celles-ci pouvant altérer davantage la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Les protéines thérapeutiques comme EPERZAN^{MC} sont catabolisées par des enzymes protéolytiques largement distribuées, qui ne se trouvent pas uniquement dans les tissus hépatiques; par conséquent, il est peu probable que des modifications de la fonction hépatique aient un effet sur l'élimination d'EPERZAN^{MC}. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Oubli d'une dose

Si l'administration d'une dose est oubliée, cette dose manquée doit être administrée le plus tôt possible dans un délai de 3 jours. Par la suite, le patient reprendra son schéma posologique usuel, et l'administration des doses suivantes aura lieu le jour habituel. Si plus de 3 jours s'écoulent après l'oubli d'une dose, la dose suivante sera administrée le jour habituel.

Administration

EPERZAN^{MC} est un médicament que le patient s'auto-administre par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. On doit dire aux patients qui utilisent la même partie du corps de choisir chaque semaine un point d'injection différent. EPERZAN^{MC} ne doit pas être administré par voie intraveineuse ni par voie intramusculaire.

EPERZAN^{MC} peut être administré à n'importe quel moment de la journée, sans tenir compte des repas. Administrer EPERZAN^{MC} une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour choisi pour l'administration hebdomadaire peut être changé au besoin, pourvu qu'il se soit écoulé au moins 4 jours depuis l'administration de la dose précédente.

La poudre lyophilisée contenue dans le stylo injecteur doit être reconstituée avant l'administration. L'injection doit être faite immédiatement après que l'aiguille a été fixée au stylo injecteur. Voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS ainsi que le Mode d'emploi pour obtenir des directives d'administration complètes accompagnées d'illustrations.

N'utilisez EPERZAN^{MC} que si le produit reconstitué est limpide et exempt de particules.

Lorsqu'EPERZAN^{MC} est utilisé en association avec de l'insuline, les 2 médicaments doivent être injectés séparément. Ils ne doivent jamais être mélangés. L'injection d'EPERZAN^{MC} et d'insuline dans la même partie du corps est une pratique acceptable, mais les points d'injection ne doivent pas être adjacents.

Utiliser un contenant pour objets pointus et tranchants pour jeter le stylo injecteur sans détacher l'aiguille.

Méthode de reconstitution alternative (à l'usage des professionnels de la santé seulement) :

À la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, on indique aux patients de laisser reposer durant 15 minutes (stylo injecteur de 30 mg) ou 30 minutes (stylo injecteur de 50 mg) le mélange de poudre lyophilisée et de diluant afin d'assurer la reconstitution du produit. Les professionnels de la santé peuvent utiliser l'autre méthode de reconstitution décrite ci-dessous pour accélérer la dissolution. Étant donné que cette méthode exige que l'on fasse tourner la solution de manière appropriée et qu'on l'inspecte visuellement, elle ne s'adresse qu'aux professionnels de la santé.

Suivez les instructions qui consistent à tourner la cartouche jusqu'à ce qu'un <2> apparaisse dans la fenêtre d'affichage et qu'un déclic se fasse entendre. Le diluant contenu dans le compartiment arrière de la cartouche et la poudre lyophilisée qui se trouve dans le compartiment avant se mélangent alors. En pointant vers le haut la cartouche transparente, faire tourner doucement le stylo durant 1 minute. Éviter de l'agiter, car cela pourrait faire mousser la solution. Inspecter, et continuer de faire tourner le stylo jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. Dans le cas du stylo de 30 mg, la dissolution complète prend habituellement 2 minutes, mais elle peut prendre jusqu'à 5 minutes; à l'inspection visuelle, la solution sera limpide et exempte de particules. Pour ce qui est du stylo de 50 mg, la dissolution complète prend habituellement 7 minutes, mais elle peut prendre jusqu'à 10 minutes. Après la reconstitution, poursuivre en respectant les étapes suivantes du mode d'emploi : fixer l'aiguille, amorcer le stylo injecteur et procéder à l'injection (voir la section INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

SURDOSAGE

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

Signes et symptômes

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage d'EPERZAN^{MC} chez l'être humain. Toutefois, les nausées, les céphalées et les vomissements sévères seraient des symptômes à prévoir en cas de surdosage.

Traitement

En cas de surdosage, un traitement de soutien approprié doit être mis en route, comme l'exigent les signes et les symptômes cliniques du patient. Toute prise en charge supplémentaire doit reposer sur l'indication clinique ou sur les recommandations du centre antipoison de la région, le cas échéant. Une période prolongée d'observation et de traitement de ces symptômes pourrait être nécessaire, compte tenu de la longue demi-vie d'EPERZAN^{MC} (5 jours).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

EPERZAN^{MC} est un agoniste du récepteur GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*). À l'instar du GLP-1 endogène, EPERZAN^{MC} aide à réguler la glycémie postprandiale en stimulant la sécrétion glucodépendante d'insuline, ce qui augmente l'utilisation du glucose par les tissus. Cette sécrétion d'insuline ralentit à mesure que la glycémie diminue et se rapproche de l'euglycémie, si bien que le risque intrinsèque d'hypoglycémie associé à EPERZAN^{MC} est faible. EPERZAN^{MC} inhibe également la sécrétion de glucagon de manière glucodépendante, ce qui diminue la production de glucose par le foie. De plus, EPERZAN^{MC} ralentit la vidange gastrique, réduisant ainsi la vitesse à laquelle le glucose postprandial fait son entrée dans la circulation. Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'élévation postprandiale du taux de GLP-1 endogène est réduite ou absente, la concentration de glucagon est anormalement élevée et l'obésité est fréquente.

L'albiglutide est issu de la fusion génétique de 2 copies en tandem de GLP-1 humain modifié (dont la séquence d'acides aminés présente 97 % d'homologie avec le GLP-1 [7-36] humain endogène) et d'albumine humaine. La séquence du GLP-1 a été modifiée par la substitution en position 8 d'une glycine à l'alanine présente à l'état naturel, cela afin de conférer une résistance à la protéolyse orchestrée par la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV). Grâce au fragment d'albumine humaine de la protéine de fusion recombinante de même qu'à la résistance à la DPP-IV, la demi-vie est prolongée et le médicament peut être administré une fois par semaine.

Pharmacodynamie

Maîtrise de la glycémie : L'albiglutide a diminué la glycémie plasmatique à jeun (GPJ) et réduit les oscillations glycémiques postprandiales. Chez les patients atteints de diabète de type 2 ayant reçu 2 doses d'albiglutide à 32 mg (jour 1 et jour 8), une réduction (24 %) de l'ASC_(0,5-4,5h) de la glycémie postprandiale a été observée comparativement au placebo après la prise d'un déjeuner standard le jour 9. La diminution observée de la GPJ survient en majeure partie après la prise d'une seule dose, ce qui est conforme au profil pharmacocinétique de l'albiglutide.

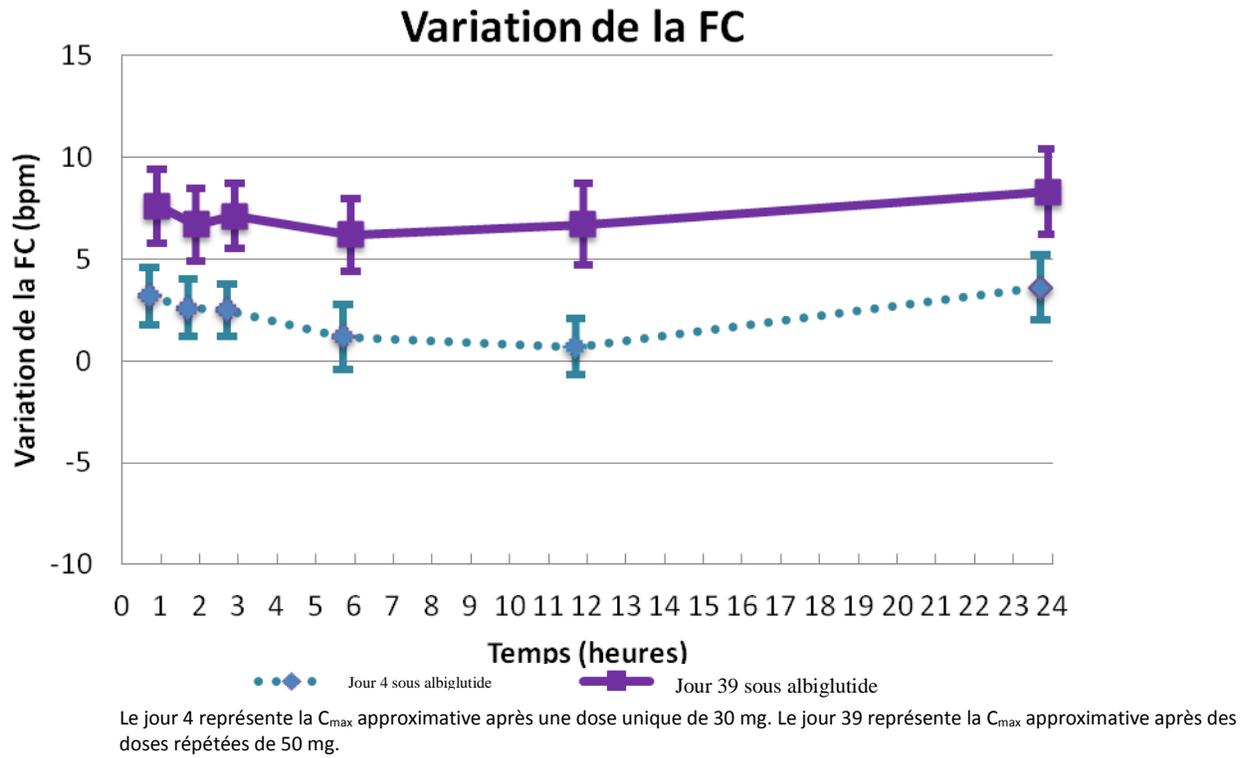
L'administration d'une dose unique d'albiglutide à 50 mg par voie sous-cutanée (s.-c.) n'a pas altéré la réponse à l'hypoglycémie des hormones de contre-régulation pancréatique (glucagon), adrénargique (adrénaline, noradrénaline ou cortisol) ou hypophysaire (hormone de croissance).

Motilité gastrique : L'albiglutide a ralenti la vidange gastrique des solides et des liquides comparativement au placebo, lorsqu'il a été administré à raison d'une dose unique de 100 mg chez des sujets en bonne santé.

Électrophysiologie cardiaque : On a réalisé une étude à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles dans le but d'évaluer les effets sur l'électrocardiogramme de l'albiglutide administré à une fréquence hebdomadaire durant 6 semaines, comparativement à un placebo, chez des sujets en bonne santé. Les sujets affectés au traitement par l'albiglutide (N = 85) ont reçu cet agent à 30 mg les jours 1 et 8, et à 50 mg les jours 15, 22, 29 et 36. Les sujets affectés au traitement placebo (N = 88) ont reçu un placebo les jours 1, 8, 15, 22, 29 et 36. Les évaluations à l'ECG ont été réalisées le jour 4, soit au moment où les concentrations plasmatiques devaient être à leur maximum après l'administration d'une dose unique de 30 mg d'albiglutide, et le jour 39, soit au moment où les concentrations plasmatiques devaient être à leur maximum après l'administration de doses répétées de 50 mg d'albiglutide pendant 4 semaines.

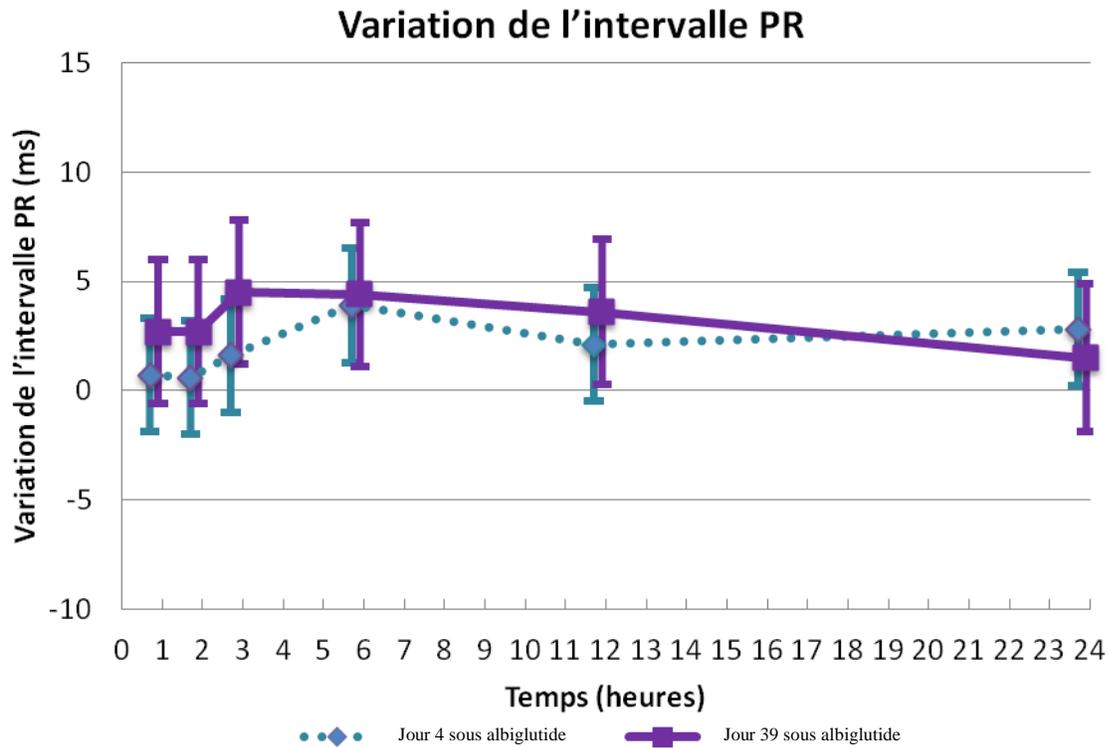
Fréquence cardiaque : L'albiglutide a été associé à des augmentations de la fréquence cardiaque liées à la concentration. Après l'administration d'un traitement à doses répétées de 50 mg, l'augmentation de la fréquence cardiaque s'est établie entre 6,0 et 7,8 bpm sur la période d'étude de 24 heures. Voir la Figure 2 ci-après. Voir aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire.

Figure 2 Tracé du profil temporel de la fréquence cardiaque (FC) ajustée par rapport au placebo et aux valeurs initiales (IC à 90 %) en fonction du temps pour l'albiglutide après une dose unique de 30 mg et après des doses répétées de 50 mg



Intervalle PR : L'albiglutide a entraîné un allongement de l'intervalle PR. Le jour 4, après l'administration d'une dose unique d'albiglutide à 30 mg, l'écart maximal moyen par rapport au placebo était de 3,9 ms (IC à 90 %, de 1,3 à 6,5) après 6 heures. Le jour 39, durant un traitement à doses répétées d'albiglutide à 50 mg, l'écart maximal moyen par rapport au placebo était de 4,5 ms (IC à 90 %, de 1,2 à 7,8) après 3 heures. Voir la Figure 3 ci-dessous. Voir aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire.

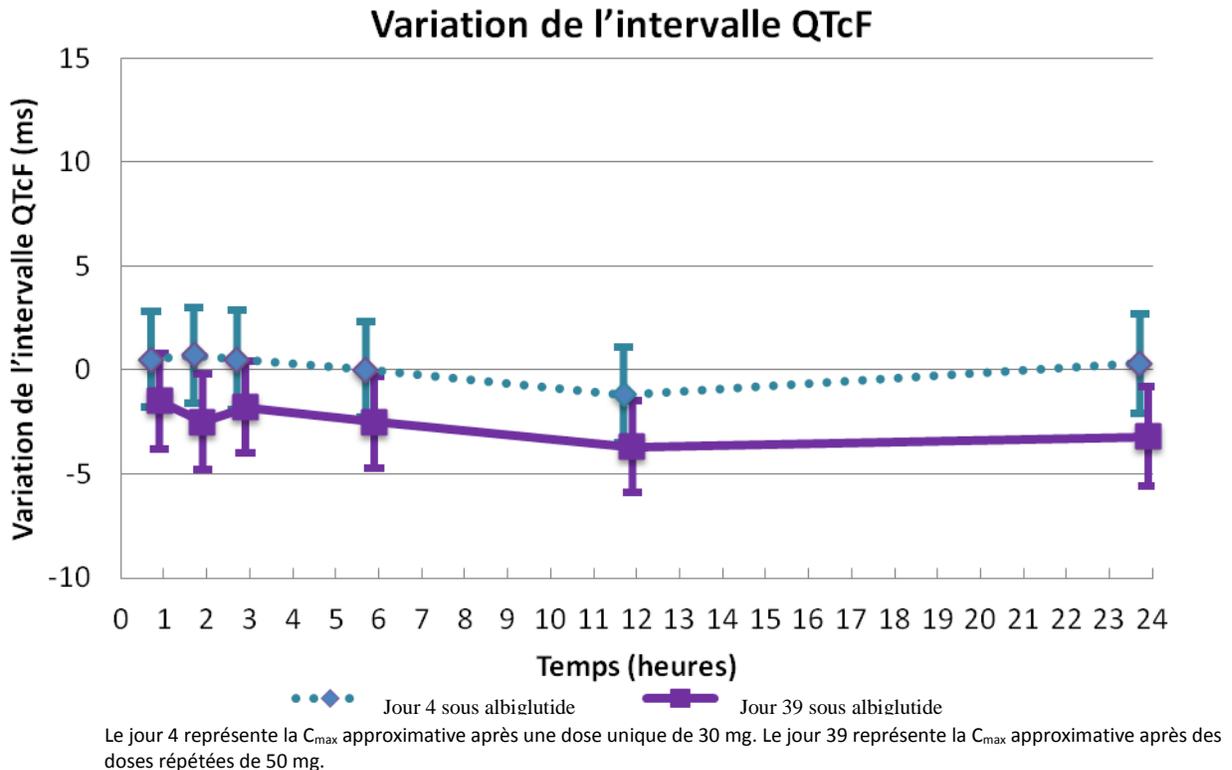
Figure 3 Tracé du profil temporel de l'intervalle PR ajusté par rapport au placebo et aux valeurs initiales (IC à 90 %) en fonction du temps pour l'albiglutide après une dose unique de 30 mg et après des doses répétées de 50 mg



Le jour 4 représente la C_{max} approximative après une dose unique de 30 mg. Le jour 39 représente la C_{max} approximative après des doses répétées de 50 mg.

Intervalle QTc : Le traitement par doses répétées d'albiglutide à 50 mg a été associé à un raccourcissement de l'intervalle QTc, la réduction maximale de -3,7 ms (IC à 90 %, de -5,9 à -1,5) ayant été observée après 12 h. La portée clinique d'un raccourcissement acquis de l'intervalle QTc, attribuable à un médicament, est inconnue.

Figure 4 Tracé du profil temporel de l'intervalle QTcF ajusté par rapport au placebo et aux valeurs initiales (IC à 90 %) en fonction du temps pour l'albiglutide après une dose unique de 30 mg et après des doses répétées de 50 mg



Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique d'albiglutide à 30 mg à des patients atteints de diabète de type 2, les concentrations maximales ont été atteintes en 3 à 5 jours, le pic (C_{max}) moyen s'établissant à 1,74 µg/mL, et l'aire sous la courbe (ASC) moyenne, à 465 µ*h/mL. Les concentrations hebdomadaires moyennes à l'état d'équilibre ont été d'environ 2,7 µg/mL et de 4,4 µg/mL, respectivement, après l'administration par voie sous-cutanée de 30 mg ou de 50 mg d'albiglutide. L'exposition à l'équilibre est atteinte après 4 à 5 semaines d'administration hebdomadaire. L'exposition aux doses de 30 mg et de 50 mg a augmenté proportionnellement à la dose. L'administration par voie sous-cutanée d'albiglutide dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras a donné lieu à une exposition similaire. La biodisponibilité absolue de l'albiglutide après son administration par voie sous-cutanée n'a pas été évaluée.

Distribution : L'estimation moyenne du volume de distribution apparent de l'albiglutide après son administration par voie sous-cutanée est de 11 litres (L). Étant donné que l'albiglutide est une molécule fusionnée avec l'albumine, la liaison aux protéines plasmatiques n'a pas été évaluée.

Métabolisme : L'albiglutide est une protéine dont le métabolisme attendu est la dégradation en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquitaires. On n'a pas mené d'études de biotransformation classiques. Étant donné que l'albiglutide est une protéine de fusion avec l'albumine, il subira vraisemblablement un métabolisme similaire à celui de l'albumine sérique humaine native, qui est principalement catabolisée dans l'endothélium vasculaire.

Élimination : La clairance apparente moyenne de l'albiglutide est de 67 mL/h, et sa demi-vie d'élimination est d'environ 5 jours, ce qui fait que l'albiglutide peut être administré une fois par semaine.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (< 18 ans) : Il n'y a aucune donnée pharmacocinétique disponible chez les enfants.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Des analyses pharmacocinétiques de population réalisées chez des patients âgés de 24 à 83 ans ont révélé que l'âge n'avait pas d'effet pharmacocinétique d'importance clinique sur l'albiglutide.

Sexe : Les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que le sexe n'avait pas d'effet d'importance clinique sur la clairance de l'albiglutide.

Race et origine ethnique : Les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population réalisées auprès de sujets parmi lesquels se trouvaient des personnes de race blanche, afro-américaine/africaine, asiatique et hispanique/non hispanique ont révélé que la race et l'origine ethnique n'avaient pas d'effet pharmacocinétique d'importance clinique sur la clairance de l'albiglutide. L'exposition était environ de 30 à 40 % plus élevée chez les patients japonais que chez ceux de race blanche, un écart vraisemblablement attribuable à un poids corporel moins élevé. Cet effet n'a pas été considéré comme cliniquement important.

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été effectuée pour examiner les effets d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère sur la pharmacocinétique de l'albiglutide. Les protéines thérapeutiques comme l'albiglutide sont catabolisées par des enzymes protéolytiques largement distribuées, qui ne se trouvent pas uniquement dans les tissus hépatiques; par conséquent, il est peu probable que des modifications de la fonction hépatique aient un effet sur l'élimination de l'albiglutide.

Insuffisance rénale : Dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population portant notamment sur un essai mené chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'exposition était environ de 30 à 40 % plus élevée chez ceux qui souffraient d'insuffisance rénale sévère que chez les patients atteints de diabète de type 2 ayant une fonction rénale normale. De plus, une étude de pharmacologie clinique a fait ressortir une augmentation similaire de l'exposition chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère et

chez les patients hémodialysés comparativement aux patients dont la fonction rénale n'était pas altérée. On ne considère pas que ces différences sont cliniquement pertinentes.

Au cours d'un essai clinique réalisé auprès de patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère traités par EPERZAN^{MC} (N = 249), le traitement par EPERZAN^{MC} a réduit davantage et dans une mesure significative le taux d'HbA_{1c} entre le début et la 26^e semaine de l'étude, comparativement à la sitagliptine (N = 246) (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Insuffisance rénale [Harmony 8]). Dans l'ensemble, aucune différence n'est ressortie quant à l'innocuité de ce médicament en fonction du degré d'atteinte rénale entre EPERZAN^{MC} et la sitagliptine. Dans les groupes EPERZAN^{MC} et sitagliptine respectivement, la fréquence de la diarrhée a été de 8,8 % et de 5,7 %, celle de la nausée, de 4,8 % et de 2,8 %, et celle des vomissements, de 1,2 % et de 0,4 %; (données reflétant les effets survenus durant le traitement par les médicaments assignés par répartition aléatoire au moment de l'évaluation du paramètre principal). Dans ni l'un ni l'autre des groupes n'a-t-on observé de changement d'importance clinique de la fonction rénale (mesurée d'après la créatininémie).

Au cours des essais cliniques de phase III (mis à part l'essai dans l'insuffisance rénale), environ les deux tiers des patients présentaient au départ une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) ou modérée (de 30 à 59 mL/min/1,73 m²), selon l'évaluation faite au moyen de la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité (réduction du taux d'HbA_{1c}) entre les patients dont la fonction rénale était normale et ceux chez qui elle était légèrement à modérément altérée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservation

Avant la remise du produit

Conserver la boîte de stylos injecteurs au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Conserver les stylos injecteurs dans leur boîte d'origine jusqu'au moment de les utiliser.

Après la remise du produit

Stylos avec poudre non reconstituée

Conserver la boîte de stylos injecteurs au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. La boîte peut être conservée à une température ambiante n'excédant pas 30 °C pour une durée maximale de 4 semaines. Si l'on prévoit entreposer la boîte de stylos durant plus de 4 semaines, celle-ci doit être conservée au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Conserver les stylos injecteurs dans leur boîte d'origine jusqu'au moment de les utiliser.

Stylos avec poudre reconstituée

Une fois la poudre reconstituée, le stylo injecteur EPERZAN^{MC} doit être utilisé dans un délai de 8 heures. Toutefois, une fois l'aiguille fixée et le stylo amorcé, il doit être utilisé immédiatement. Si le médicament sèche à l'intérieur de l'aiguille, il peut y avoir un blocage de l'aiguille (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS et Mode d'emploi).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

EPERZAN^{MC} doit être préparé et administré uniquement selon les directives.

- Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption.
- Conservez les stylos injecteurs dans leur boîte d'origine jusqu'au moment de les utiliser.
- Ne pas utiliser EPERZAN^{MC} s'il a été congelé.
- Si vous conservez le produit au réfrigérateur, laissez-le reposer à la température ambiante pendant 15 minutes avant de procéder à la reconstitution.
- N'utilisez le stylo que si la solution reconstituée qu'il contient est limpide et exempte de particules.
- N'utilisez pas un stylo dont la poudre a été reconstituée plus de 8 heures auparavant.
- Une fois que l'aiguille a été fixée au stylo, procédez immédiatement à l'injection. Ne pas conserver un stylo auquel une aiguille a été fixée.
- Utilisez un contenant pour objets pointus et tranchants pour jeter le stylo injecteur sans détacher l'aiguille.

Voir le mode d'emploi pour obtenir des directives d'administration complètes accompagnées d'illustrations.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

EPERZAN^{MC} est présenté dans un stylo injecteur prérempli muni d'une cartouche à double compartiment contenant une poudre de couleur blanche à jaune et un diluant limpide pour solution injectable.

- Stylo injecteur prérempli à usage unique de 30 mg : Renferme 40,3 mg d'albiglutide lyophilisé et 0,65 mL de diluant conçus pour délivrer une solution dosée à 30 mg dans un volume de 0,5 mL après la reconstitution.
Offert en :
 - boîte de 1 stylo injecteur (contenant 1 aiguille à paroi mince de 5 mm de calibre 29)
 - boîte de 4 stylos injecteurs (contenant 4 aiguilles à paroi mince de 5 mm de calibre 29)
- Stylo injecteur prérempli à usage unique de 50 mg : Renferme 67,0 mg d'albiglutide lyophilisé et 0,65 mL de diluant conçus pour délivrer une solution dosée à 50 mg dans un volume de 0,5 mL après la reconstitution.
Offert en :
 - boîte de 1 stylo injecteur (contenant 1 aiguille à paroi mince de 5 mm de calibre 29)
 - boîte de 4 stylos injecteurs (contenant 4 aiguilles à paroi mince de 5 mm de calibre 29)

EPERZAN^{MC} contient les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique anhydre, tréhalose dihydraté, mannitol, polysorbate 80 et eau pour injection. EPERZAN^{MC} ne contient aucun agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : albiglutide

Nom chimique : L'albiglutide est une protéine de fusion recombinante qui consiste en 2 copies d'une séquence de 30 acides aminés d'un GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) (7-36) humain modifié, génétiquement fusionné par séries à l'albumine humaine (hA).

Masse moléculaire : 72971,4 Da

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La substance médicamenteuse d'albiglutide est un liquide limpide à opalescent, de couleur jaune à jaune verdâtre, ayant une concentration d'environ 115,0 à 161,0 mg/mL, un pH de 6,7 à 7,4 et une osmolalité de 330 à 430 mOsm/kg.

Caractéristiques du produit

EPERZAN^{MC} est présenté dans un stylo injecteur prérempli muni d'une cartouche à double compartiment contenant une poudre de couleur blanche à jaune et un diluant limpide pour solution injectable.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des études

Les études décrites dans cette section ont porté au total sur 2 015 patients atteints de diabète de type 2, qui ont été traités par EPERZAN^{MC} dans le cadre de 6 essais cliniques de phase III contrôlés par témoins actifs et par placebo. Les 6 essais comportaient des comparaisons avec le glimépiride, la pioglitazone, le liraglutide (1 essai chacun), la sitagliptine (2 essais, dont 1 mené auprès de patients atteints d'insuffisance rénale), l'insuline (2 essais, dont 1 par rapport à

l'insuline prandiale, et l'autre, par rapport à l'insuline basale) et un placebo (2 essais). Durant ces essais, EPERZAN^{MC} a été administré en monothérapie, ou en association avec des antidiabétiques oraux, ou en association avec de l'insuline basale. Ces essais avaient pour but d'évaluer l'emploi d'albiglutide à 30 et à 50 mg une fois par semaine. Dans 5 des 6 essais, une augmentation facultative de la dose d'EPERZAN^{MC} de 30 à 50 mg une fois par semaine était permise; le cas échéant, les seuils glycémiques à partir desquels la dose était augmentée étaient les mêmes pour EPERZAN^{MC} et pour les agents de comparaison administrés par voie orale. Tous les essais comportaient une période préliminaire/de stabilisation d'au moins 4 semaines avant le début du traitement par le médicament à l'étude (dans 2 essais, cette période était plus longue; l'essai dans lequel EPERZAN^{MC} a été ajouté à la metformine et à une sulfonylurée comportait une période préliminaire de 6 semaines, et celui dans lequel il a été ajouté à l'insuline glargine comportait une période préliminaire de 4 à 8 semaines, selon que les participants prenaient déjà ou non de l'insuline glargine).

Dans l'ensemble des 6 essais cliniques, l'âge des patients se situait entre 18 et 86 ans (médiane de 56 ans), 51 % d'entre eux étaient des hommes, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen s'établissait à 32 kg/m² et la population était constituée de patients de race blanche (46 %), noire (14 %) et asiatique (13 %), et de patients d'ethnicité hispanique/latine (26 %). La majorité des patients avaient préalablement reçu un traitement par un ou plusieurs antidiabétiques oraux ou par l'insuline. L'ancienneté du diabète chez les patients variait considérablement, les catégories suivantes étant également représentées : < 5 ans, ≥ 5 à < 10 ans et ≥ 10 ans.

Tableau 4 Résumé des plans d'étude des essais de phase III

N° et description de l'étude	Plan de l'étude ¹	Fin de l'étude relativement à l'évaluation du paramètre d'efficacité principal	Durée totale du traitement	Traitement de fond ²	Groupes de traitement	N total (ayant fait l'objet de la répartition aléatoire)	IMC moyen (extrêmes)
GLP112753 (Harmony 3) Ajout à la metformine	Essai à double insu avec répartition aléatoire, contrôlé par témoin actif et placebo	104 semaines	156 semaines	MET	1. Placebo 2. Albiglutide (30 mg par sem., augmentation facultative à 50 mg par sem.) 3. GLIM (2 mg par jour, augmentation facultative à 4 mg par jour) 4. SIT (100 mg par jour)	1 012	32,58 (20,0-46,0)
GLP112757 (Harmony 5) Ajout à la metformine et une sulfonylurée	Essai à double insu avec répartition aléatoire, contrôlé par témoin actif et placebo	52 semaines	156 semaines	MET+GLIM	1. Placebo 2. Albiglutide (30 mg par sem., augmentation facultative à 50 mg par sem.) 3. PIO (30 mg par sem., augmentation facultative à 45 mg par sem.)	663	32,17 (20,0-46,0)
GLP108486 (Harmony 6) Ajout à l'insuline glargine	Essai en mode ouvert avec répartition aléatoire, contrôlé par témoin actif	26 semaines	52 semaines	Glargine ou glargine + ADO	1. Albiglutide (30 mg par sem., augmentation facultative à 50 mg par sem.) 2. Insuline lispro	566	33,03 (21,0-46,0)

N° et description de l'étude	Plan de l'étude ¹	Fin de l'étude relativement à l'évaluation du paramètre d'efficacité principal	Durée totale du traitement	Traitement de fond ²	Groupes de traitement	N total (ayant fait l'objet de la répartition aléatoire)	IMC moyen (extrêmes)
GLP112754 (Harmony 4) Étude contrôlée par témoin actif vs insuline glargine en association avec metformine ± sulfonylurée	Essai en mode ouvert avec répartition aléatoire et agent de comparaison actif	52 semaines	156 semaines	MET ou MET + SU	1. Albiglutide (30 mg par sem., augmentation facultative à 50 mg par sem.) 2. Insuline glargine	745	33,12 (20,0-46,0)
GLP114179 (Harmony 7) Étude contrôlée par témoin actif vs liraglutide en association avec metformine, thiazolidinedione ou sulfonylurée (en monothérapie ou bithérapie)	Essai en mode ouvert avec répartition aléatoire et agent de comparaison actif	32 semaines	32 semaines	MET, SU et TZD seuls ou en association	1. Albiglutide (50 mg par sem.) 2. Liraglutide (1,8 mg par jour)	812	32,79 (20,0-48,0)
GLP114130 (Harmony 8) Patients atteints de diabète de type 2 atteints d'insuffisance rénale	Essai à double insu avec répartition aléatoire et agent de comparaison actif	26 semaines	52 semaines	Alimentation et exercice ou MET, TZD et SU seuls ou en association	1. Albiglutide (30 mg par sem., augmentation facultative à 50 mg par sem.) 2. SIT (25, 50 ou 100 mg par jour selon la sévérité de l'insuffisance rénale)	495	30,39 (20,0-46,0)

¹Compte tenu de la longue durée des essais, le recours à des traitements antidiabétiques supplémentaires était permis si les valeurs seuils de la glycémie étaient dépassées conformément aux critères préétablis.

²MET = metformine; SU = sulfonylurée; PIO = pioglitazone; ADO = antidiabétique oral, GLIM = glimépiride, IMC = indice de masse corporelle, TZD = thiazolidinedione, SIT = sitagliptine, sem. = semaine.

Traitement d'association

Ajout à la metformine (Harmony 3) : L'efficacité d'EPERZAN^{MC} a été évaluée au cours d'une étude multicentrique de 3 ans, menée à double insu après répartition aléatoire (N = 999). Chez des patients recevant un traitement de fond par la metformine à $\geq 1\ 500$ mg par jour, on a comparé EPERZAN^{MC} à 30 mg par semaine par voie sous-cutanée (avec augmentation facultative de la dose à 50 mg par semaine après un minimum de 4 semaines) à la sitagliptine à 100 mg par jour, au glimépiride à 2 mg par jour (avec augmentation facultative de la dose à 4 mg par jour) ou à un placebo. Le paramètre d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début et la 104^e semaine de l'étude en comparaison du placebo.

Les résultats à la 104^e semaine sont présentés dans le Tableau 5. Le traitement par EPERZAN^{MC} a réduit davantage et dans une mesure statistiquement significative le taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo, à la sitagliptine et au glimépiride. L'évaluation de la supériorité par rapport au témoin actif n'a été effectuée qu'une fois la non-infériorité démontrée. Entre le début de l'étude et la 104^e semaine, une augmentation de la dose avait été effectuée chez 52,6 % des sujets du groupe EPERZAN^{MC} et 53,8 % de ceux du groupe glimépiride.

À la 104^e semaine, les sujets traités par l'albiglutide, le placebo et la sitagliptine affichaient une perte de poids moyenne ajustée de 1,2 kg, 1,0 kg et 0,9 kg, respectivement, par rapport au début de l'étude. Les sujets ayant reçu le glimépiride, quant à eux, affichaient un gain de poids moyen ajusté de 1,2 kg par rapport au début de l'étude.

Tableau 5 Résultats à la 104^e semaine d'une étude visant à comparer EPERZAN^{MC} à un placebo en traitement d'appoint chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée par l'emploi de metformine

	EPERZAN^{MC} + metformine	Placebo + metformine	Sitagliptine + metformine	Glimépiride + metformine
Population en intention de traiter^a (N)	N = 297	N = 100	N = 300	N = 302
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Au départ (taux moyen)	8,1	8,1	8,1	8,1
Variation à la 104 ^e semaine ^b	-0,6	+0,3	-0,3	-0,4
Différence par rapport au placebo + metformine ^b (IC à 95 %)	-0,9 (-1,16, -0,65)			
Différence par rapport à la sitagliptine + metformine ^b (IC à 95 %)	-0,4 (-0,53, -0,17)			
Différence par rapport au glimépiride + metformine ^b (IC à 95 %)	-0,3 (-0,45, -0,09)			
Valeur de <i>p</i> ^c (non-infériorité)			< 0,0001	< 0,0001
Valeur de <i>p</i> ^c (supériorité)		< 0,0001	0,0001	0,0033
% de patients ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 %	39	16	32	31
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)				
Au départ (valeur moyenne)	9,1	9,0	9,2	9,3
Variation à la 104 ^e semaine ^b	-1,0	+0,6	-0,1	-0,4
Différence par rapport au placebo + metformine ^b (IC à 95 %)	-1,5 (-2,16, -0,90)			
Différence par rapport à la sitagliptine + metformine ^b (IC à 95 %)	-0,9 (-1,30, -0,41)			
Différence par rapport au glimépiride + metformine ^b (IC à 95 %)	-0,6 (-1,01, -0,12)			
Valeur de <i>p</i> ^c (supériorité)		< 0,0001	0,0002	0,0133

- Population en intention de traiter. À la 104^e semaine, la dernière valeur relevée avant l'emploi d'un médicament de secours ou en cas de données manquantes a été utilisée dans les analyses pour 76 %, 46 %, 55 % et 51 % des patients affectés au placebo, à EPERZAN^{MC}, à la sitagliptine et au glimépiride, respectivement.
- Moyenne ajustée en fonction du modèle d'analyse de covariance : variation = traitement + taux d'HbA_{1c} au départ (+ GPJ au départ pour les analyses de la GPJ) + antécédents d'infarctus du myocarde + catégorie d'âge + région. La différence des moyennes calculées selon la méthode des moindres carrés (albiglutide – placebo, albiglutide – sitagliptine, albiglutide – glimépiride) et l'IC à 95 % correspondant sont issus du modèle d'analyse de covariance.
- Le taux d'erreur de type I est contrôlé pour la multiplicité des comparaisons au moyen d'une procédure du portier.

Comme cette analyse repose sur la dernière valeur relevée avant un traitement de secours de l'hyperglycémie, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du biais pouvant atteindre les groupes de traitement ayant des proportions plus élevées de sujets ayant fait l'objet d'un traitement de secours de l'hyperglycémie, et ceux dans lesquels le temps écoulé avant un tel traitement était plus court. La fréquence du traitement de secours de l'hyperglycémie à la 104^e semaine s'établissait à 21,2 % dans le groupe albiglutide, à 45,0 % dans le groupe placebo, à 30,0 % dans le groupe sitagliptine et à 26,5 % dans le groupe glimépiride. Sur l'entière période de traitement d'une durée de 156 semaines, le temps médian écoulé avant un traitement de secours de l'hyperglycémie a été de 67,7 semaines dans le groupe placebo. Étant donné que la probabilité d'un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pas atteint 50 % dans les groupes albiglutide, sitagliptine et glimépiride sur l'entière période de traitement d'une durée de 156 semaines, le temps médian écoulé avant un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pu être estimé.

Ajout à la metformine plus sulfonylurée (Harmony 5) : L'efficacité d'EPERZAN^{MC} a été évaluée au cours d'une étude multicentrique de 3 ans, menée à double insu après répartition aléatoire (N = 657). Chez des patients recevant un traitement de fond par la metformine à $\geq 1\ 500$ mg par jour et du glimépiride à 4 mg par jour, on a comparé EPERZAN^{MC} à 30 mg par semaine par voie sous-cutanée (avec augmentation facultative de la dose à 50 mg par semaine après un minimum de 4 semaines) à un placebo ou à la pioglitazone à 30 mg par jour (avec augmentation facultative de la dose à 45 mg par jour). Le paramètre d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début et la 52^e semaine de l'étude en comparaison du placebo.

À la 52^e semaine, le traitement par EPERZAN^{MC} avait réduit davantage et dans une mesure statistiquement significative le taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo (-0,6 % pour l'albiglutide vs +0,3 % pour le placebo, $p < 0,05$). Le traitement par l'albiglutide n'a pas satisfait au critère de non-infériorité préétabli (écart de 0,3 %) pour le taux d'HbA_{1c} comparativement à la pioglitazone (-0,6 % pour l'albiglutide vs -0,8 % pour la pioglitazone). Dans cet essai, l'albiglutide a apporté une réduction moins élevée du taux d'HbA_{1c} comparativement à la pioglitazone, et la différence entre les traitements était statistiquement significative en faveur de la pioglitazone. Les résultats à la 52^e semaine sont présentés dans le Tableau 6.

À la 52^e semaine, les sujets traités par l'albiglutide et par le placebo ont présenté, par rapport au début de l'essai, une perte de poids moyenne ajustée de 0,4 kg dans les 2 cas. Les sujets traités par la pioglitazone ont, quant à eux, présenté un gain de poids moyen ajusté de 4,4 kg par rapport au début de l'essai.

Tableau 6 Résultats à la 52^e semaine d'un essai visant à comparer EPERZAN^{MC} à un placebo en traitement d'appoint chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée par l'emploi de metformine et d'une sulfonylurée

	EPERZAN^{MC} + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Pioglitazone + metformine + glimépiride^d
Intention de traiter^a (N)	N = 269	N = 115	N = 273
Taux d'HbA_{1c}			
Au départ (taux moyen)	8,2	8,3	8,3
Variation à la 52 ^e semaine ^b	-0,6	+0,3	-0,8
Différence par rapport au placebo + metformine + glimépiride ^b (IC à 95 %)	-0,9 (-1,07, -0,68)		
Différence par rapport à la pioglitazone + metformine + glimépiride ^b (IC à 95 %)	0,3 (0,10, 0,40)		
Valeur de <i>p</i> ^c (non-infériorité)		< 0,0001	0,2685 ^e
Valeur de <i>p</i> ^c (supériorité)			Sans objet
% de patients ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 %	30	9	35
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)			
Au départ (valeur moyenne)	9,5	9,7	9,8
Variation à la 52 ^e semaine ^b	-0,7	+0,6	-1,7
Différence par rapport au placebo + metformine + glimépiride ^b (IC à 95 %)	-1,3 (-1,9, -0,8)		
Différence par rapport à la pioglitazone + metformine + glimépiride ^b (IC à 95 %)	1,1 (0,6, 1,5)		
Valeur de <i>p</i> ^c (supériorité)		< 0,0001	Sans objet

- Population en intention de traiter. À la 52^e semaine, la dernière valeur relevée avant l'emploi d'un médicament de secours ou en cas de données manquantes a été utilisée dans les analyses pour 70 %, 35 % et 34 % des patients affectés au placebo, à EPERZAN^{MC} et à la pioglitazone, respectivement.
- Moyenne ajustée en fonction du modèle d'analyse de covariance : variation = traitement + taux d'HbA_{1c} au départ (+ GPJ au départ pour les analyses de la GPJ) + antécédents d'infarctus du myocarde + catégorie d'âge + région. La différence des moyennes calculées selon la méthode des moindres carrés (albiglutide – placebo, albiglutide – pioglitazone) et l'IC à 95 % correspondant sont issus du modèle d'analyse de covariance.
- Le taux d'erreur de type I est contrôlé pour la multiplicité des comparaisons au moyen d'une procédure du portier.
- La pioglitazone n'est pas indiquée en association avec la metformine et le glimépiride.
- Le critère de non-infériorité (écart de 0,3 %) n'a pas été satisfait.

Comme cette analyse repose sur la dernière valeur relevée avant un traitement de secours de l'hyperglycémie, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du biais pouvant atteindre les groupes de traitement ayant des proportions plus élevées de sujets ayant fait l'objet d'un traitement de secours de l'hyperglycémie, et ceux dans lesquels le temps écoulé avant un tel traitement était plus court. La fréquence du traitement de secours de l'hyperglycémie à la 52^e semaine s'établissait à 19,0 % dans le groupe albiglutide, à 16,8 % dans le groupe pioglitazone et à 45,2 % dans le groupe placebo. Sur l'entière période de traitement d'une durée de 156 semaines, le temps médian écoulé avant un traitement de secours de l'hyperglycémie a été de 49,6 semaines dans le groupe placebo et de 137,7 semaines dans le groupe albiglutide. Étant donné que la probabilité d'un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pas atteint 50 % dans le groupe pioglitazone sur l'entière période de traitement d'une durée de 156 semaines, le temps médian écoulé avant un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pu être estimé.

Ajout à l'insuline glargine (Harmony 6) : L'efficacité d'EPERZAN^{MC} a été évaluée au cours d'une étude multicentrique ouverte de 52 semaines avec répartition aléatoire (N = 563). Chez des patients recevant un traitement de fond par l'insuline glargine (10 unités par jour au départ puis augmentation à ≥ 20 unités par jour) avec ou sans metformine, on a comparé EPERZAN^{MC} à 30 mg par semaine par voie sous-cutanée (avec augmentation facultative de la dose à 50 mg par semaine après la 8^e semaine) à l'insuline lispro prandiale (administrée chaque jour aux repas; dose standard administrée au début puis augmentée jusqu'à l'obtention de l'effet désiré). Le paramètre d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début et la 26^e semaine de l'étude. À la 26^e semaine, la dose quotidienne moyenne d'insuline glargine était de 53 UI dans le groupe EPERZAN^{MC} et de 51 UI dans le groupe insuline lispro. La dose quotidienne moyenne d'insuline lispro à la 26^e semaine était de 31 UI.

Les résultats à la 26^e semaine sont présentés dans le Tableau 7. Au chapitre du taux d'HbA_{1c}, la différence entre les traitements par l'albiglutide et l'insuline lispro de 0,2 % (-0,32, 0,00) a répondu au critère de non-infériorité préétabli (écart de 0,3 %). L'évaluation de la supériorité par rapport à l'insuline lispro n'a été effectuée qu'une fois la non-infériorité démontrée. À la 26^e semaine, le pourcentage de patients traités par EPERZAN^{MC} chez qui la dose avait été augmentée était de 50,8 %.

À la 26^e semaine, les sujets traités par l'albiglutide ont présenté, par rapport au début de l'essai, une perte de poids moyenne ajustée de 0,7 kg, et les sujets traités par l'insuline lispro ont, quant à eux, présenté un gain de poids moyen ajusté de 0,8 kg par rapport au début de l'essai.

Tableau 7 Résultats à la 26^e semaine d'un essai visant à comparer EPERZAN^{MC} à l'insuline lispro en traitement d'appoint chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée par l'emploi d'insuline glargine

	EPERZAN^{MC} + insuline glargine	Insuline lispro + insuline glargine
Intention de traiter^a (N)	N = 282	N = 281
Taux d'HbA_{1c}		
Au départ (taux moyen)	8,5	8,4
Variation à la 26 ^e semaine ^b	-0,8	-0,7
Différence par rapport à l'insuline lispro ^b (IC à 95 %)	-0,2 (-0,32, 0,00)	
Valeur de p^c (non-infériorité)	< 0,0001	
Valeur de p^c (supériorité)	0,0533 ^d	
% de patients ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 %	30	25
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)		
Au départ (valeur moyenne)	8,5	8,5
Variation à la 26 ^e semaine ^b	-1,0	-0,7
Différence par rapport à l'insuline lispro ^b (IC à 95 %)	-0,3 (-0,7, 0,2)	
Valeur de p^c (supériorité)	0,2366	

- Population en intention de traiter. À la 26^e semaine, la dernière valeur relevée avant l'emploi d'un médicament de secours ou en cas de données manquantes a été utilisée dans les analyses pour 29 % des patients affectés à EPERZAN^{MC} et à l'insuline lispro.
- Moyenne ajustée en fonction du modèle d'analyse de covariance : variation = traitement + taux d'HbA_{1c} au départ (+ GPJ au départ pour les analyses de la GPJ) + antécédents d'infarctus du myocarde + catégorie d'âge + région +

traitement antidiabétique oral courant. La différence des moyennes calculées selon la méthode des moindres carrés (albiglutide – insuline lispro) et l'IC à 95 % correspondant sont issus du modèle d'analyse de covariance.

- c. Le taux d'erreur de type I est contrôlé pour la multiplicité des comparaisons au moyen d'une procédure du portier.
- d. Supériorité non démontrée.

Comme cette analyse repose sur la dernière valeur relevée avant un traitement de secours de l'hyperglycémie, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du biais pouvant atteindre les groupes de traitement ayant des proportions plus élevées de sujets ayant fait l'objet d'un traitement de secours de l'hyperglycémie, et ceux dans lesquels le temps écoulé avant un tel traitement était plus court. La fréquence du traitement de secours de l'hyperglycémie à la 26^e semaine s'établissait à 21,6 % dans le groupe albiglutide et à 23,5 % dans le groupe insuline lispro. Étant donné que la probabilité d'un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pas atteint 50 % dans les groupes albiglutide et insuline lispro sur l'entière période de traitement d'une durée de 52 semaines, le temps médian écoulé avant un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pu être estimé.

Étude contrôlée par témoin actif vs insuline glargine en association avec la metformine avec ou sans sulfonylurée (Harmony 4) : L'efficacité d'EPERZAN^{MC} a été évaluée au cours d'une étude contrôlée par insuline glargine de 3 ans, menée en mode ouvert après répartition aléatoire (N = 735). Chez des patients recevant un traitement de fond par la metformine à $\geq 1\ 500$ mg par jour (avec ou sans sulfonylurée), on a comparé EPERZAN^{MC} à 30 mg par semaine par voie sous-cutanée (avec augmentation facultative de la dose à 50 mg par semaine dès la 4^e semaine) à l'insuline glargine (dose de 10 unités administrée au début puis augmentée hebdomadairement suivant les renseignements thérapeutiques). Le paramètre d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début et la 52^e semaine de l'étude. La dose quotidienne totale d'insuline glargine s'établissait au départ entre 2 et 40 unités (dose quotidienne médiane de 10 unités); à la 52^e semaine, elle se situait entre 3 et 230 unités (dose quotidienne médiane de 30 unités).

Les résultats à la 52^e semaine sont présentés dans le Tableau 8. Au chapitre du taux d'HbA_{1c}, la différence entre les traitements par l'albiglutide et l'insuline glargine de 0,1 % (-0,04, 0,27) a répondu au critère de non-infériorité préétabli (écart de 0,3 %). L'évaluation de la supériorité par rapport à l'insuline glargine n'a été effectuée qu'une fois la non-infériorité démontrée. À la 48^e semaine, le pourcentage de patients traités par EPERZAN^{MC} chez qui la dose avait été augmentée était de 67,1 %.

À la 52^e semaine, les sujets traités par l'albiglutide ont présenté, par rapport au début de l'essai, une perte de poids moyenne ajustée de 1,1 kg, et les sujets traités par l'insuline glargine ont, quant à eux, présenté un gain de poids moyen ajusté de 1,6 kg par rapport au début de l'essai.

Tableau 8 Résultats à la 52^e semaine d'un essai visant à comparer EPERZAN^{MC} à l'insuline glargine en traitement d'appoint chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée par l'emploi de metformine ± une sulfonyleurée

	EPERZAN^{MC} ± metformine (avec ou sans sulfonyleurée)	Insuline glargine ± metformine (avec ou sans sulfonyleurée)
Intention de traiter^a (N)	N = 496	N = 239
Taux d'HbA_{1c}		
Au départ (taux moyen)	8,3	8,4
Variation à la 52 ^e semaine ^b	-0,7	-0,8
Différence par rapport à l'insuline glargine ^b (IC à 95 %)	0,1 (-0,04, 0,27)	
Valeur de p ^c (non-infériorité)	0,0086	
Valeur de p ^c (supériorité)	0,1463 ^d	
% de patients ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 %	32	33
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)		
Au départ (valeur moyenne)	9,4	9,7
Variation à la 52 ^e semaine ^b	-0,9	-2,1
Différence par rapport à l'insuline glargine ^b (IC à 95 %)	1,2 (0,8, 1,6)	
Valeur de p ^c (supériorité)	< 0,0001	

- Population en intention de traiter. À la 52^e semaine, la dernière valeur relevée avant l'emploi d'un médicament de secours ou en cas de données manquantes a été utilisée dans les analyses pour 41 % des patients affectés à EPERZAN^{MC} et 36 % des patients affectés à l'insuline glargine.
- Moyenne ajustée en fonction du modèle d'analyse de covariance : variation = traitement + taux d'HbA_{1c} au départ (+ GPJ au départ pour les analyses de la GPJ) + antécédents d'infarctus du myocarde + catégorie d'âge + région + traitement antidiabétique courant. La différence des moyennes calculées selon la méthode des moindres carrés (albiglutide – insuline glargine) et l'IC à 95 % correspondant sont issus du modèle d'analyse de covariance.
- Le taux d'erreur de type I est contrôlé pour la multiplicité des comparaisons au moyen d'une procédure du portier.
- Supériorité non démontrée.

Comme cette analyse repose sur la dernière valeur relevée avant un traitement de secours de l'hyperglycémie, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du biais pouvant atteindre les groupes de traitement ayant des proportions plus élevées de sujets ayant fait l'objet d'un traitement de secours de l'hyperglycémie, et ceux dans lesquels le temps écoulé avant un tel traitement était plus court. La fréquence du traitement de secours de l'hyperglycémie à la 52^e semaine s'établissait à 22,0 % dans le groupe albiglutide et à 21,3 % dans le groupe insuline glargine. Sur l'entière période de traitement d'une durée de 156 semaines, le temps médian écoulé avant un traitement de secours de l'hyperglycémie a été de 107,6 semaines dans le groupe albiglutide. Étant donné que la probabilité d'un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pas atteint 50 % dans le groupe insuline glargine sur l'entière période de traitement d'une durée de 156 semaines, le temps médian écoulé avant un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pu être estimé.

Étude contrôlée par témoin actif vs liraglutide en association avec la metformine, une thiazolidinedione ou une sulfonyleurée (en monothérapie ou en bithérapie) (Harmony 7) :
L'efficacité d'EPERZAN^{MC} a été évaluée au cours d'une étude contrôlée par liraglutide de 32 semaines, menée en mode ouvert après répartition aléatoire (N = 805). On a comparé EPERZAN^{MC} à 30 mg par semaine par voie sous-cutanée (avec augmentation de la dose à 50 mg par semaine à la 6^e semaine) au liraglutide à 1,8 mg par jour (dose de 0,6 mg la 1^{re} semaine augmentée de 1,2 mg entre la 1^{re} et la 2^e semaine) chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée par une monothérapie ou par un traitement antidiabétique oral jumelant plusieurs

agents (metformine, thiazolidinedione ou sulfonyleurée, ou une combinaison de ces agents). Le paramètre d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début et la 32^e semaine de l'étude en comparaison du liraglutide.

Les résultats à la 32^e semaine sont exposés au Tableau 9. La différence entre les traitements par l'albiglutide et le liraglutide de 0,2 % (0,08, 0,34) n'a pas satisfait au critère de non-infériorité préétabli (écart de 0,3 %).

À la 32^e semaine, les sujets traités par l'albiglutide et le liraglutide ont présenté, par rapport au début de l'essai, une perte de poids moyenne ajustée de 0,6 kg et de 2,2 kg, respectivement.

Tableau 9 Résultats de l'essai contrôlé sur EPERZAN^{MC} vs le liraglutide à la 32^e semaine

	EPERZAN^{MC}	Liraglutide
Intention de traiter^a (N)	N = 402	N = 403
Taux d'HbA_{1c}		
Au départ (taux moyen)	8,2	8,2
Variation à la 32 ^e semaine ^b	-0,8	-1,0
Différence par rapport au liraglutide ^b (IC à 95 %)	0,2 (0,08, 0,34)	
Valeur de <i>p</i> ^c (non-infériorité)	0,0846 ^d	
% de patients ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 %	42	52
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)		
Au départ (valeur moyenne)	9,4	9,3
Variation à la 32 ^e semaine ^b	-1,2	-1,7
Différence par rapport au liraglutide ^b (IC à 95 %)	0,5 (0,1, 0,8)	
Valeur de <i>p</i> ^c (supériorité)	0,0048	

- Population en intention de traiter. À la 32^e semaine, la dernière valeur relevée avant l'emploi d'un médicament de secours ou en cas de données manquantes a été utilisée dans les analyses pour 31 % des patients affectés à EPERZAN^{MC} et 24 % des patients affectés au liraglutide.
- Moyenne ajustée en fonction du modèle d'analyse de covariance : variation = traitement + taux d'HbA_{1c} au départ (+ GPJ au départ pour les analyses de la GPJ) + antécédents d'infarctus du myocarde + catégorie d'âge + région. La différence des moyennes calculées selon la méthode des moindres carrés (albiglutide – liraglutide) et l'IC à 95 % correspondant sont issus du modèle d'analyse de covariance.
- Le taux d'erreur de type I est contrôlé pour la multiplicité des comparaisons au moyen d'une procédure du portier.
- Critère de non-infériorité (écart de 0,3 %) non satisfait.

Comme cette analyse repose sur la dernière valeur relevée avant un traitement de secours de l'hyperglycémie, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du biais pouvant atteindre les groupes de traitement ayant des proportions plus élevées de sujets ayant fait l'objet d'un traitement de secours de l'hyperglycémie, et ceux dans lesquels le temps écoulé avant un tel traitement était plus court. La fréquence du traitement de secours de l'hyperglycémie à la 32^e semaine s'établissait à 15,2 % dans le groupe albiglutide et à 8,4 % dans le groupe liraglutide. Étant donné que la probabilité d'un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pas atteint 50 %, le temps médian écoulé avant un traitement de secours de l'hyperglycémie sur l'entière période de traitement d'une durée de 32 semaines n'a pu être estimé.

Insuffisance rénale (Harmony 8) : L'efficacité d'EPERZAN^{MC} a été évaluée au cours d'une étude de 52 semaines contrôlée par témoin actif, menée à double insu, avec répartition aléatoire

et comparaison avec la sitagliptine chez 486 patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, dont la glycémie était mal équilibrée par les mesures courantes d'alimentation et d'exercice ou par d'autres traitements antidiabétiques (metformine, thiazolidinedione et sulfonyleurée, utilisées seules ou en association). On a comparé EPERZAN^{MC} à 30 mg par semaine par voie sous-cutanée (avec augmentation facultative de la dose à 50 mg par semaine dès la 4^e semaine, au besoin) à la sitagliptine. La dose de sitagliptine a été établie en tenant compte de la fonction rénale des patients [100 mg par jour en présence d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé, DFG_e ≥ 50 à 89 mL/min), 50 mg par jour en présence d'insuffisance rénale modérée (DFG_e ≥ 30 à < 50 mL/min) et 25 mg par jour dans l'insuffisance rénale sévère (DFG_e < 30 mL/min)]. Le paramètre d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début et la 26^e semaine de l'étude.

Les résultats à la 26^e semaine sont présentés dans le Tableau 10. La baisse moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ dans le groupe ayant reçu l'albiglutide a été de -0,80 (n = 125), de -0,83 (n = 98) et de -1,08 (n = 19) chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement. L'évaluation de la supériorité par rapport au témoin actif n'a été effectuée qu'une fois la non-infériorité démontrée. À la 26^e semaine, le pourcentage de patients traités par EPERZAN^{MC} chez qui la dose avait été augmentée était de 34,5 %.

À la 26^e semaine, les sujets traités par l'albiglutide et la sitagliptine ont présenté, par rapport au début de l'essai, une perte de poids moyenne ajustée de 0,8 kg et de 0,2 kg, respectivement.

Tableau 10 Résultats de l'essai sur EPERZAN^{MC} dans l'insuffisance rénale à la 26^e semaine

	EPERZAN^{MC}	Sitagliptine
Intention de traiter^a (N)	N = 246	N = 240
Taux d'HbA_{1c}		
Au départ (taux moyen)	8,1	8,2
Variation à la 26 ^e semaine ^b	-0,8	-0,5
Différence par rapport à la sitagliptine ^b (IC à 95 %)	-0,3 (-0,49, -0,15)	
Valeur de p ^c (non-infériorité)	< 0,0001	
Valeur de p ^c (supériorité)	0,0003	
% de patients ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 %	43	31
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)		
Au départ (valeur moyenne)	9,2	9,2
Variation à la 26 ^e semaine ^b	-1,4	-0,2
Différence par rapport à la sitagliptine ^b (IC à 95 %)	-1,2 (-1,7, -0,7)	
Valeur de p ^c (supériorité)	< 0,0001	

- Population en intention de traiter. À la 26^e semaine, la dernière valeur relevée avant l'emploi d'un médicament de secours ou en cas de données manquantes a été utilisée dans les analyses pour 17 % des patients affectés à EPERZAN^{MC} et 25 % des patients affectés à la sitagliptine.
- Moyenne ajustée en fonction du modèle d'analyse de covariance : variation = traitement + taux d'HbA_{1c} au départ (+ GPJ au départ pour les analyses de la GPJ) + insuffisance rénale + antécédents d'infarctus du myocarde + catégorie d'âge + région. La différence des moyennes calculées selon la méthode des moindres carrés (albiglutide – sitagliptine) et l'IC à 95 % correspondant sont issus du modèle d'analyse de covariance.
- Le taux d'erreur de type I est contrôlé pour la multiplicité des comparaisons au moyen d'une procédure du portier.

Comme cette analyse repose sur la dernière valeur relevée avant un traitement de secours de l'hyperglycémie, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du biais pouvant atteindre les groupes de traitement ayant des proportions plus élevées de sujets ayant fait l'objet d'un traitement de secours de l'hyperglycémie, et ceux dans lesquels le temps écoulé avant un tel traitement était plus court. La fréquence du traitement de secours de l'hyperglycémie à la 26^e semaine s'établissait à 6,1 % dans le groupe albiglutide et à 12,1 % dans le groupe sitagliptine. Étant donné que la probabilité d'un traitement de secours de l'hyperglycémie n'a pas atteint 50 %, le temps médian écoulé avant un traitement de secours de l'hyperglycémie sur l'entière période de traitement d'une durée de 52 semaines n'a pu être estimé.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études pharmacologiques ont été menées sur l'albiglutide dans le but de déterminer sa spécificité pour le récepteur *in vitro* et ses effets sur la sécrétion d'insuline sensible au glucose dans une lignée cellulaire issue d'un insulinome. Les effets de l'albiglutide sur le glucose et l'insuline ont été étudiés *in vivo* chez des souris prédiabétiques [CD-1 ou SCID (Severe Combined Immunodeficient)], diabétiques (db/db) et rendues obèses par l'alimentation (DIO, Diet-Induced Obesity) et chez des rats diabétiques ZDF (Zucker Diabetic Fatty), tous généralement acceptés comme étant les modèles les plus fiables pour la détermination de cette activité chez les êtres humains.

Dans l'ensemble, les observations relatives aux effets *in vitro* et *in vivo* de l'albiglutide chez les espèces non cliniques concordent avec celles ayant été rapportées pour d'autres agonistes du récepteur GLP-1 lors d'études menées chez des humains et des espèces non cliniques, et étayaient l'effet bénéfique de l'homéostasie énergétique dans le diabète de type 2. Les effets jumelés de réduction de l'apport alimentaire et de ralentissement de la vidange gastrique réduisent la capture des nutriments (taux d'apparition, Ta). Collectivement, les effets visant à accroître l'action de l'insuline, tels que l'augmentation de la sécrétion d'insuline stimulée par les nutriments ou l'amélioration du rapport insuline:proinsuline, favorisent l'élimination du glucose (taux de disparition, Td). La diminution du Ta associée à l'augmentation du Td témoigne de l'effet antidiabétique de l'albiglutide.

TOXICOLOGIE

Au cours d'une étude de 52 semaines chez le singe, on a observé une légère augmentation du poids du tissu pancréatique à la dose de 50 mg/kg/semaine (correspondant à 75 fois l'exposition clinique selon l'ASC) associée à une hypertrophie des cellules acineuses. Une légère hausse du nombre de cellules des îlots de Langerhans a également été observée. Le changement de poids du tissu pancréatique n'a pas été associé à des anomalies histomorphologiques ni à des signes de prolifération accrue.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur l'albiglutide en raison de l'immunogénicité chez les rongeurs. Des tumeurs des cellules C de la thyroïde ont été observées au cours d'études

de carcinogénicité de 2 ans menées chez des rongeurs sur d'autres agonistes du récepteur GLP-1. Des taux accrus de calcitonine sérique ont été associés à une hyperplasie et à des tumeurs des cellules C de la thyroïde lors d'études menées chez des rongeurs sur ces autres agents. L'albiglutide a également entraîné des augmentations proportionnelles à la dose du taux de calcitonine sérique au cours d'une étude de 21 jours chez la souris, ce qui laisse entendre qu'il est théoriquement possible que des tumeurs de la thyroïde apparaissent chez les rongeurs traités par l'albiglutide. La portée clinique des observations faites sur d'autres agonistes du récepteur GLP-1 est inconnue.

Étant donné que l'albiglutide est une protéine recombinante, aucune étude de génotoxicité n'a été menée.

Étude de toxicologie sur la reproduction et le développement

Fertilité

Lors d'études de toxicologie sur la reproduction menées sur l'albiglutide chez la souris, on n'a pas observé d'effets sur l'accouplement ou la fertilité à des doses atteignant 50 mg/kg/jour (correspondant respectivement à 34 et 39 fois l'exposition clinique selon l'ASC chez les souris mâles et femelles). Des cycles œstraux écourtés ont été observés à la dose de 50 mg/kg/jour, une dose associée à la toxicité maternelle (perte de poids corporel et diminution de la consommation alimentaire). Des effets sur le développement embryofœtal (mortalité embryofœtale et variation squelettique) ont été observés à la dose de 50 mg/kg/jour (39 fois l'exposition clinique selon l'ASC). Les petits des souris traitées à raison de 50 mg/kg/jour durant l'organogenèse présentaient un poids corporel réduit avant le sevrage (qui s'est rétabli après le sevrage), une déshydratation et une froideur, et la séparation balano-préputiale s'est produite tardivement. On n'a pas observé d'effets à la dose de 5 mg/kg/jour (2,2 fois l'exposition clinique selon l'ASC).

Gestation et lactation

Lors d'études sur le développement prénatal et postnatal menées chez des souris ayant reçu de l'albiglutide durant la gestation ou l'allaitement des petits, une réduction du poids corporel avant le sevrage des souriceaux de la génération F1 a été observée à une dose ≥ 1 mg/kg/jour à un degré d'exposition inférieur à l'exposition clinique selon l'ASC. Le poids corporel des souriceaux F1 s'est rétabli après le sevrage, sauf dans le cas des femelles F1 nées de mères ayant reçu durant la période périnatale (fin de la gestation à 10 jours après l'accouchement) des doses ≥ 5 mg/kg/jour (2,2 fois l'exposition clinique selon l'ASC) sans autres effets sur le développement. Des concentrations infimes d'albiglutide ont été décelées dans le plasma des petits. On ignore si la réduction du poids corporel des petits a été causée par un effet direct de l'albiglutide sur ces derniers ou si elle a été secondaire aux effets de l'albiglutide sur la mère.

Une mortalité et une morbidité accrues ont été observées à toutes les doses (≥ 1 mg/kg/jour) chez les femelles en lactation au cours des études sur le développement prénatal et postnatal chez la souris. On n'a pas relevé de cas de mortalité lors d'études de toxicologie antérieures menées chez des souris non allaitantes et non gestantes, ni chez des souris gestantes. Ces observations suggèrent qu'il s'agit du syndrome de l'iléus de lactation qui a été décrit dans cette espèce. Étant donné que la couverture des besoins énergétiques pour la production de lait représente une charge beaucoup plus faible pour la femme que pour la souris et que l'être humain dispose de grandes réserves énergétiques, la mortalité observée chez les souris allaitantes est considérée comme non pertinente pour l'être humain.

RÉFÉRENCES

1. Bush M, Scott R, Watanalumlerd P, Zhi H, Lewis E. Effects of multiple doses of albiglutide on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of digoxin, warfarin, or a low-dose oral contraceptive. *Postgrad Med.* 2012; Nov 124(6):55-72.
2. Bush MA, Matthews JE, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE *et al.* Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2009; May 11(5):498-505.
3. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 1):S1-S212.
4. Matthews JE, Stewart MW, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE *et al.* Albiglutide Study Group. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; Dec 93(12):4810-7.
5. Rosenstock J, Reusch J, Bush M, Yang F, Stewart M; Albiglutide Study Group. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care.* 2009; Oct 32(10):1880-6.
6. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2005;28:1245-9.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr EPERZAN^{MC}

(albiglutide)

Pour injection par voie sous-cutanée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre EPERZAN^{MC} et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur EPERZAN^{MC} sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Des tumeurs des cellules C de la thyroïde ont été observées durant les études menées chez des rongeurs sur les agonistes du récepteur GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), à des expositions cliniquement pertinentes. On ne peut confirmer si oui ou non EPERZAN^{MC} cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde chez l'être humain.

EPERZAN^{MC} est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

Pourquoi utilise-t-on EPERZAN^{MC}?

EPERZAN^{MC} est utilisé conjointement avec un régime alimentaire et l'exercice pour abaisser la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 :

- en monothérapie chez les patients dont la glycémie n'est pas équilibrée de façon satisfaisante par le régime alimentaire et l'exercice et lorsque la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance;
- en association avec l'une des options thérapeutiques suivantes chez les patients dont la glycémie n'est pas équilibrée :

- la metformine, quand le régime alimentaire et l'exercice plus la dose maximale tolérée de metformine ne permettent pas d'obtenir un équilibre adéquat de la glycémie;
- la metformine et une sulfonylurée, quand le régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie par la metformine et une sulfonylurée ne permettent pas d'obtenir un équilibre adéquat de la glycémie;
- l'insuline basale associée à des antidiabétiques oraux, quand le régime alimentaire et l'exercice plus l'insuline basale associée à des antidiabétiques oraux ne permettent pas d'obtenir un équilibre adéquat de la glycémie.
- On ignore si EPERZAN^{MC} peut être utilisé avec de l'insuline prandiale (aux repas).
- EPERZAN^{MC} ne remplace pas l'insuline. EPERZAN^{MC} ne doit pas être employé pour le traitement du diabète de type 1 (anciennement appelé *diabète insulino-dépendant* ou DID), ni pour le traitement des patients qui présentent une acidocétose diabétique.
- EPERZAN^{MC} n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment EPERZAN^{MC} agit-il?

EPERZAN^{MC} fait partie d'une classe de médicaments appelés *agonistes du récepteur GLP-1*. EPERZAN^{MC} est un médicament injectable utilisé pour abaisser la glycémie chez les patients adultes atteints de diabète de type 2.

Quels sont les ingrédients d'EPERZAN^{MC}?

Ingrédient médicamenteux : albiglutide.

Ingrédients non médicamenteux : eau pour injection, mannitol, phosphate de sodium dibasique anhydre, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80, tréhalose dihydraté.

Sous quelles formes se présente EPERZAN^{MC}?

EPERZAN^{MC} est offert sous forme de stylo injecteur prérempli à usage unique pour autoinjection. Chaque stylo renferme une poudre de couleur blanche à jaune et un liquide incolore contenus dans des compartiments distincts. Une aiguille est fournie avec chaque stylo injecteur.

EPERZAN^{MC} est offert en 2 teneurs : 30 mg/0,5 mL (après reconstitution) et 50 mg/0,5 mL (après reconstitution).

EPERZAN^{MC} ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'albiglutide ou à tout autre ingrédient contenu dans le liquide pour injection (voir **Quels sont les ingrédients d'EPERZAN^{MC}?** pour obtenir la liste complète des ingrédients);
- vous ou un membre de votre famille avez déjà souffert d'un cancer médullaire de la thyroïde;
- vous êtes atteint du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2, une maladie dans laquelle les personnes ont des tumeurs dans plus d'une glande de leur corps;

- vous êtes enceinte ou vous allaitez. EPERZAN^{MC} pourrait être dangereux pour un enfant à naître.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre EPERZAN^{MC}. Informez-le de vos maladies ou problèmes de santé, notamment :

- vous êtes atteint de diabète de type 1;
- vous avez déjà présenté une acidocétose diabétique (présence accrue de cétones dans le sang ou l'urine);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à EPERZAN^{MC};
- vous ou un membre de votre famille souffrez ou avez déjà souffert d'un carcinome médullaire de la thyroïde, ou vous êtes atteint du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. EPERZAN^{MC} pourrait être dangereux pour un enfant à naître. Si vous tombez enceinte durant le traitement par EPERZAN^{MC}, prévenez votre médecin. Si vous êtes enceinte, cessez de prendre EPERZAN^{MC};
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si EPERZAN^{MC} passe dans le lait maternel humain. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous prendrez EPERZAN^{MC} ou si vous allaiterez;
- votre fréquence cardiaque est élevée (pouls rapide);
- vous avez un bloc cardiaque (blocage du cœur);
- vous avez une maladie cardiaque, quelle qu'elle soit, p. ex., une angine de poitrine, des troubles du rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque congestive, ou vous avez déjà eu un infarctus du myocarde (crise cardiaque);
- avez des problèmes aux reins;
- vous avez des problèmes au foie;
- vous avez une inflammation du pancréas (pancréatite);
- vous avez des problèmes sévères à l'estomac ou à l'intestin;
- vous présentez des vomissements et/ou une diarrhée et/ou une déshydratation sévères.

Autres mises en garde :

- Voir l'encadré noir intitulé « Mises en garde et précautions importantes ».
- Augmentation de la fréquence cardiaque et allongement de l'intervalle PR. EPERZAN^{MC} peut entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque et un changement appelé *allongement de l'intervalle PR*, que l'on peut voir sur l'électrocardiogramme (ECG). Une augmentation de la fréquence cardiaque signifie, en d'autres mots, un pouls accéléré. Dans de rares cas, les médicaments qui ont ces effets peuvent causer des troubles du rythme cardiaque qui, à leur tour, peuvent causer des étourdissements, des palpitations (battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers), un évanouissement, ou encore la mort. Ces troubles du rythme cardiaque sont plus susceptibles de survenir si vous avez une maladie cardiaque ou si vous prenez certains autres médicaments. Il est très important de suivre les instructions de votre médecin concernant la dose d'EPERZAN^{MC} ou tout examen spécial dont vous pourriez avoir besoin.

- Inflammation du pancréas (pancréatite). Cessez de prendre EPERZAN^{MC} et communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé si vous souffrez d'une douleur intense à l'estomac (au ventre) qui persiste, accompagnée ou non de vomissements. Vous pourriez ressentir une douleur au ventre qui irradie dans votre dos. On ignore si EPERZAN^{MC} peut être utilisé chez les personnes ayant déjà souffert d'une pancréatite.
- Affections gastro-intestinales. L'emploi d'EPERZAN^{MC} n'est pas recommandé chez les personnes ayant des problèmes sévères à l'estomac ou aux intestins.
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Vous risquez davantage d'avoir un faible taux de sucre dans votre sang si vous utilisez EPERZAN^{MC} avec un autre médicament pouvant faire baisser la glycémie, telle une sulfonilurée ou une insuline.
- Réactions allergiques graves. Cessez de prendre EPERZAN^{MC} et consultez sans tarder un professionnel de la santé si vous présentez un symptôme de réaction allergique grave, quel qu'il soit, par exemple des démangeaisons, une éruption cutanée ou une difficulté à respirer.
- Problèmes aux reins (insuffisance rénale). Chez les personnes ayant des problèmes aux reins, la diarrhée, les nausées et les vomissements peuvent entraîner une perte de liquide (déshydratation) qui, à son tour, peut aggraver les problèmes aux reins.
- Problèmes au foie. L'emploi d'EPERZAN^{MC} chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été étudié.

Informez votre professionnel de la santé de tout effet secondaire qui vous dérange ou qui persiste. Il existe d'autres effets secondaires possibles d'EPERZAN^{MC}.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec EPERZAN^{MC} :

Avant d'utiliser EPERZAN^{MC}, ayez une discussion avec votre professionnel de la santé au sujet de l'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) et des mesures à prendre en cas d'hypoglycémie. Si vous prenez un autre médicament contre le diabète, telle une insuline ou une sulfonilurée, dites-le à votre professionnel de la santé. Vous pourriez être exposé à l'hypoglycémie si vous prenez EPERZAN^{MC} avec d'autres médicaments contre le diabète.

La liste ci-dessous comprend certains des médicaments (mais pas tous) qui peuvent augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque chez les patients qui prennent EPERZAN^{MC} :

- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (haute pression);
- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH;
- médicaments utilisés pour traiter le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité;
- médicaments utilisés pour réduire l'appétit/perdre du poids;
- décongestionnants;
- médicaments utilisés pour traiter l'asthme.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance ou en vente libre (vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce).

Comment prendre EPERZAN^{MC}?

- EPERZAN^{MC} doit être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée) dans la région de l'estomac (du ventre), de la cuisse ou de la partie supérieure du bras. EPERZAN^{MC} ne doit pas être injecté dans une veine ou dans un muscle. La région choisie pour faire l'injection doit être changée chaque semaine (rotation des sites d'injection). N'utilisez pas le même site pour chaque injection.
- EPERZAN^{MC} doit être injecté au cours des 8 heures qui suivent sa reconstitution (mélange de la solution).
- EPERZAN^{MC} doit être injecté dès que l'aiguille a été fixée au stylo injecteur.
- Utilisez toujours une nouvelle aiguille pour chaque injection.
- Ne partagez pas votre stylo EPERZAN^{MC} ni vos aiguilles avec quelqu'un d'autre. Vous pourriez transmettre ou contracter une infection.
- Veuillez consulter le Mode d'emploi. Il décrit la bonne façon de mélanger la solution et d'utiliser le stylo injecteur. Suivez à la lettre le Mode d'emploi. Vous pourriez endommager votre stylo si vous ne suivez pas les étapes dans le bon ordre.
- Si vous vous injectez de l'insuline en plus de prendre EPERZAN^{MC}, ne mélangez jamais ensemble l'insuline et EPERZAN^{MC}; vous devez vous faire 2 injections distinctes. Vous pouvez utiliser la même partie du corps pour les 2 injections (par exemple, le ventre), mais vous ne devez pas faire les injections proches l'une de l'autre.
- Gardez les stylos injecteurs et les aiguilles hors de la portée des enfants.

Dose habituelle :

Utilisez EPERZAN^{MC} de la manière exacte dont il vous a été prescrit. Ne modifiez pas votre dose et ne cessez pas de prendre EPERZAN^{MC} sans en parler à votre médecin.

- EPERZAN^{MC} doit être injecté une fois par semaine, le même jour chaque semaine, à n'importe quelle heure de la journée. Vous pouvez prendre EPERZAN^{MC} avec ou sans nourriture. La dose recommandée d'EPERZAN^{MC} est de 30 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée. La dose peut être augmentée à 50 mg une fois par semaine, selon votre réponse glycémique.
- Votre professionnel de la santé vous montrera comment mélanger la solution et vous injecter EPERZAN^{MC} avant que vous l'utilisiez la première fois. N'hésitez pas à parler à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien si vous avez des questions sur le Mode d'emploi ou si vous ne comprenez pas les directives.
- Votre médecin pourrait vous faire suivre un programme d'alimentation et d'exercice lorsque vous commencez à prendre EPERZAN^{MC}. Continuez d'adhérer à ce programme tant et aussi longtemps que vous prenez EPERZAN^{MC}.
- Votre dose d'EPERZAN^{MC} et d'autres médicaments contre le diabète pourrait devoir être modifiée si votre niveau d'activité physique ou d'exercice change, vous prenez ou perdez du poids, vous êtes plus stressé, vous êtes malade ou vous modifiez votre alimentation, ou en raison des autres médicaments que vous prenez.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'EPERZAN^{MC}, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose d'EPERZAN^{MC}, prenez-la le plus tôt possible s'il s'est écoulé tout au plus 3 jours depuis le moment où vous deviez la prendre. Par la suite, prenez simplement la prochaine dose le jour habituel. Si plus de 3 jours se sont écoulés après l'oubli d'une dose, attendez jusqu'au jour où vous prenez habituellement EPERZAN^{MC} pour vous administrer la dose suivante. Ne prenez pas une dose supplémentaire d'EPERZAN^{MC} pour compenser une dose oubliée.

Ne prenez pas 2 doses d'EPERZAN^{MC} à moins de 3 jours d'intervalle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EPERZAN^{MC}?

Lorsque vous prenez EPERZAN^{MC}, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section Mises en garde et précautions.

Très fréquent (pouvant toucher ≥ 1 personne sur 10) :

- faible taux de glucose sanguin (hypoglycémie) si vous prenez EPERZAN^{MC} en association avec un autre antidiabétique, surtout s'il s'agit d'une sulfonylurée ou d'une insuline. La dose de la sulfonylurée ou de l'insuline pourrait devoir être réduite durant le traitement par EPERZAN^{MC};
- diarrhée;
- nausées;
- éruption cutanée, rougeur ou démangeaisons de la peau aux endroits où EPERZAN^{MC} a été injecté;
- infection des voies respiratoires supérieures.

Fréquent (pouvant toucher entre ≥ 1 personne sur 100 et < 1 personne sur 10) :

- infection à la poitrine (pneumonie);
- hypoglycémie (lorsque l'albiglutide est utilisé en monothérapie ou en association avec la metformine ou la pioglitazone);
- battements de cœur irrégulier (fibrillation/flutter auriculaire);
- vomissements;
- constipation;
- indigestion;
- brûlures d'estomac (reflux gastro-œsophagien).

Peu fréquent (≥ 1 personne sur 1 000 et < 1 personne sur 100) :

- appendicite;
- pancréatite (inflammation du pancréas).

Rare (< 1 personne sur 1 000) : réaction d'hypersensibilité.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT Pneumonie, symptômes tels que : intensification de la toux et augmentation de la quantité de mucus (expectorations), fièvre accompagnée de tremblements et de frissons, essoufflement, douleur aiguë ou en coup de poignard dans la poitrine lors des respirations profondes, halètement		√	
Fibrillation/flutter auriculaire, battements de cœur irréguliers, palpitations, fatigue ou essoufflement			√
PEU FRÉQUENT Hypoglycémie sévère; désorientation, perte de conscience ou convulsions	√		
Pancréatite; douleur intense à l'estomac (au ventre) qui persiste (avec ou sans vomissements) ou nausées			√
Forme sévère de réaction allergique (réaction anaphylactique) avec symptômes de difficultés respiratoires, enflure de la gorge et du visage et battements de cœur accélérés. Consultez un médecin sur-le-champ.			√
Appendicite		√	
Tumeur de la thyroïde / présence d'une masse dans le cou, difficulté à avaler, difficulté à respirer ou voix rauque persistante		√	

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

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de MedEffet^{MD};
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :

- par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
- par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MD} à l'adresse <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez les stylos injecteurs dans leur boîte d'origine jusqu'au moment de les utiliser.
- Réfrigérez les stylos injecteurs à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler le produit.
- Les stylos injecteurs peuvent être conservés à une température ambiante n'excédant pas 30 °C pendant une durée maximale de 4 semaines. Si l'on prévoit entreposer les stylos durant plus de 4 semaines, ceux-ci doivent être conservés au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C.
- L'injection doit être faite immédiatement après que l'aiguille a été fixée au stylo injecteur. Une fois l'aiguille fixée, le stylo injecteur ne doit pas être conservé.
- N'utilisez pas EPERZAN^{MC} s'il a été congelé.
- Ne gardez pas de médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin.
- **Gardez EPERZAN^{MC} hors de la portée des enfants.**
- Jetez EPERZAN^{MC} en suivant les instructions données dans le **Mode d'emploi**.

Pour en savoir plus sur EPERZAN^{MC} :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada \(http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php\)](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php), sur le site du fabricant (<http://www.gsk.ca>), ou encore, en composant le 1-800-387-7374.

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
EPERZAN^{MC} est une marque de commerce de Glaxo Group Limited, utilisée sous licence par
GlaxoSmithKline Inc.

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.
Dernière révision : 12 février 2016

MODE D'EMPLOI

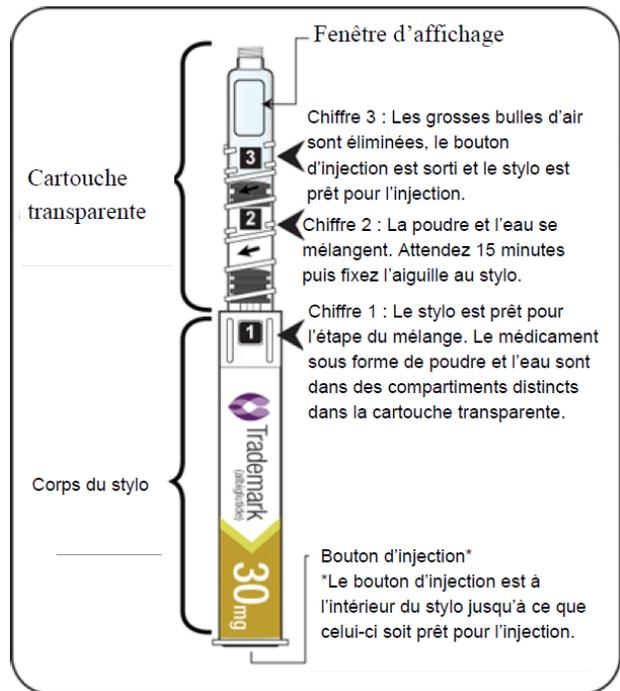
AGENT ANTIDIABÉTIQUE 30 mg/0,5 mL après reconstitution

Lisez toutes les directives et suivez les étapes ci-dessous pour mélanger le médicament et préparer le stylo en vue de l'injection.

Vous risquez d'endommager votre stylo si vous ne suivez pas dans l'ordre les étapes A à C.

En quoi ce stylo est-il unique?

- Ce médicament doit être injecté une fois par semaine.
- Le médicament sous forme de poudre est contenu dans un compartiment, et l'eau se trouve dans un autre compartiment. Vous devez les mélanger en tournant la cartouche du stylo, puis attendre 15 minutes pour que toute la poudre soit bien dissoute.



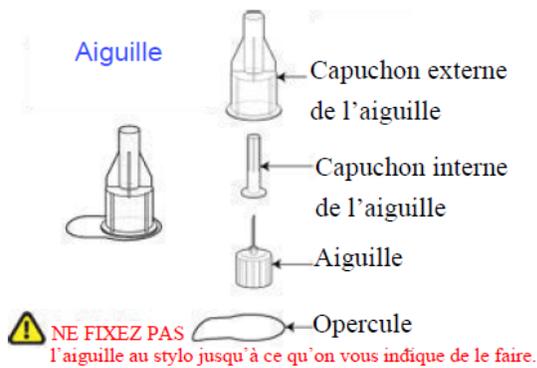
⚠ ATTENTION :
Le stylo ne supporte pas le gel. S'il a gelé, jetez-le.

Si vous conservez le stylo au réfrigérateur, laissez-le retourner à la température ambiante pendant 15 minutes avant de passer à l'étape A.

Ne réutilisez pas les aiguilles, ne détachez pas l'aiguille du stylo ni ne remettez le capuchon sur l'aiguille après l'injection. Jetez le stylo et l'aiguille de façon sécuritaire tout de suite après l'injection (étape C).

- Lavez-vous les mains.

- Sortez un stylo et une aiguille neuve de la boîte et vérifiez l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'il s'agit bien de la dose qui vous est prescrite.
- Rassemblez le matériel nécessaire : un **gobelet vide propre** pour maintenir le stylo à la verticale pendant que s'effectue le mélange, une **horloge/un minuteur** pour compter les minutes nécessaires au mélange et un **contenant** pour jeter le stylo conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Ces articles ne sont pas inclus dans la boîte.



Gobelet propre, vide



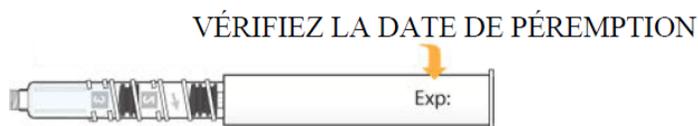
Horloge/minuteur



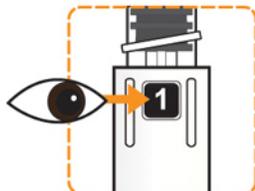
ÉTAPE A

Inspectez le stylo.

- Assurez-vous d'avoir à portée de main tout le matériel énuméré ci-dessus (stylo, aiguille, gobelet, minuteur, contenant pour jeter le stylo).
- Vérifiez la date de péremption indiquée sur le stylo. N'utilisez pas le stylo s'il est périmé.



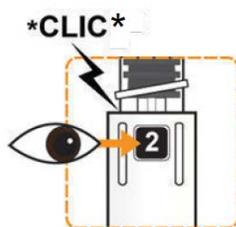
- Vérifiez s'il y a un **[1]** dans la fenêtre d'affichage du stylo. **N'UTILISEZ PAS** le stylo si vous ne voyez pas le **[1]**.



- Si le stylo est périmé ou si le **[1]** n'est pas affiché, retournez le stylo au pharmacien, qui se chargera de le mettre au rebut de la bonne façon.

Tournez la cartouche du stylo pour mélanger le médicament.

- Tenez le stylo en faisant pointer vers le haut la cartouche transparente de façon à pouvoir **voir le [1] dans la fenêtre d'affichage**.
- Avec l'autre main, tournez la cartouche transparente dans la direction de la flèche jusqu'à ce que vous sentiez/entendiez un déclic et que vous puissiez **voir le [2] dans la fenêtre d'affichage**. Cela indique que la poudre et le liquide ont commencé à se mélanger dans la cartouche transparente.

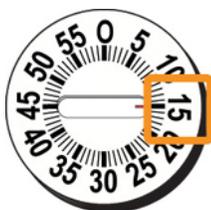


- Balancez lentement et doucement le stylo de gauche à droite (à la manière d'essuie-glaces) à 5 reprises, en faisant pointer vers le haut la cartouche transparente, pour mélanger le médicament. **N'AGITEZ PAS** vigoureusement le stylo afin d'éviter de faire mousser la solution, ce qui pourrait fausser la dose.



Laissez la poudre se dissoudre.

- Placez le stylo dans un gobelet propre et vide, en faisant pointer la cartouche transparente vers le haut.
- **Réglez l'horloge/le minuteur à 15 minutes.**



Une fois le médicament reconstitué, le stylo peut être rangé durant

8 heures au maximum avant de passer à l'étape B. Une fois que l'aiguille a été fixée au stylo, celui-ci doit être utilisé immédiatement.

ÉTAPE B

Inspectez le médicament après la dissolution.

- Encore une fois, balancez lentement et doucement le stylo de gauche à droite (à la manière d'essuie-glaces) à 5 reprises. **N'AGITEZ PAS** vigoureusement le stylo afin d'éviter de faire mousser la solution, ce qui pourrait fausser la dose.



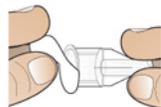
- Regardez à travers la fenêtre d'inspection pour voir si le liquide contenu dans la cartouche est clair et exempt de particules.



- Le liquide sera jaune et il y aura de **grosses** bulles d'air à la surface du liquide.

Fixez l'aiguille au stylo.

- Détachez l'opercule du capuchon externe de l'aiguille.



- Tenez le stylo en faisant pointer vers le haut la cartouche transparente et poussez l'aiguille droit sur la cartouche jusqu'à ce que vous entendiez un déclic et que vous sentiez l'aiguille se mettre en place. Cela signifie que l'aiguille est fixée au stylo.



Tapotez le stylo pour faire monter les bulles d'air.

- En faisant pointer l'aiguille vers le haut, tapotez 2 ou 3 fois la cartouche transparente avec le bout du doigt pour faire monter les grosses bulles d'air à la surface.



Les petites bulles d'air sont normales et n'ont pas besoin de monter à la surface.

Tournez la cartouche transparente pour amorcer l'aiguille.

- Tournez lentement la cartouche transparente à plusieurs reprises dans la direction de la flèche (sens des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que vous sentiez/entendiez un déclic et que vous puissiez **voir le [3] dans la fenêtre d'affichage**. Cela a pour effet d'éliminer les grosses bulles d'air de la cartouche transparente, et aussi de faire sortir le bouton d'injection à la base du stylo.



ÉTAPE C

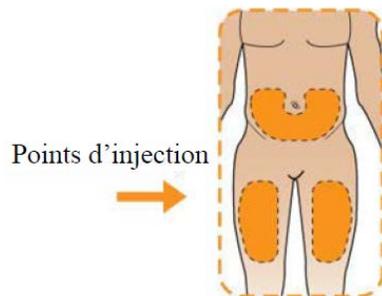
Retirez les capuchons de l'aiguille.

- Retirez soigneusement le capuchon externe de l'aiguille, puis le capuchon interne. *Quelques gouttes pourraient sortir de l'aiguille. C'est normal.*

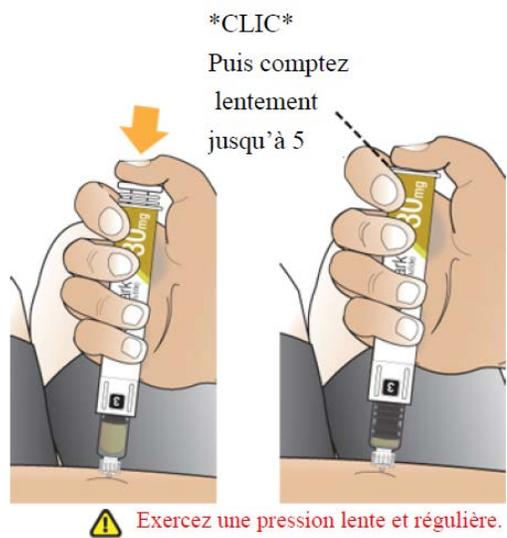


Injectez le médicament.

- Insérez l'aiguille dans votre peau, dans la région de l'abdomen, de la cuisse ou de la partie supérieure du bras, et injectez le médicament comme vous l'a enseigné votre professionnel de la santé.



- Avec le pouce, exercez une pression lente et régulière sur le bouton d'injection pour libérer le médicament. **Plus vous appuyez lentement, plus l'injection vous semblera facile.**
- Gardez le bouton d'injection enfoncé jusqu'à ce que vous entendiez un déclic. **Après avoir entendu le déclic, gardez le pouce appuyé sur le bouton et comptez lentement jusqu'à 5 pour libérer la dose complète de médicament.**



- Après avoir entendu le déclic puis compté lentement jusqu'à 5, retirez l'aiguille de votre peau.

Jetez le stylo.

- Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille, et n'enlevez pas l'aiguille du stylo.
- Ne jetez pas le stylo dans les ordures ménagères après l'avoir utilisé. Suivez les directives de votre professionnel de la santé en le jetant, par exemple, dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

AGENT ANTIDIABÉTIQUE

30 mg/0,5 mL après reconstitution

Foire aux questions

Posologie du médicament

- Prenez-le une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Il peut être pris avec ou sans nourriture et à n'importe quelle heure de la journée.
- Si vous devez changer le jour de la semaine où vous prenez votre médicament, vous pouvez vous administrer votre prochaine dose dans les 4 à 10 jours qui suivent la dernière dose.
- Prenez-le au cours des 3 jours qui suivent votre jour habituel, puis attendez votre jour habituel pour prendre la dose suivante. S'il s'est écoulé plus de 3 jours depuis votre jour habituel, attendez votre jour habituel pour prendre la dose suivante.

Conservation

- Conservez les stylos dans leur boîte d'origine jusqu'au moment de les utiliser. Gardez-les au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Vous pouvez conserver vos stylos à la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une durée maximale de 4 semaines.
- Si vous prévoyez entreposer la boîte de stylos durant plus de 4 semaines, celle-ci doit être conservée au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. **NE PAS CONGELER.** Si le liquide contenu dans le stylo est gelé, n'utilisez pas ce stylo; utilisez-en un autre.
- Gardez les stylos à l'abri de la poussière, de la saleté et des liquides, et hors de la portée des enfants.

Fenêtre d'affichage

- Non, vous n'avez pas à sélectionner votre dose. Les chiffres sont là pour vous aider à préparer et à administrer votre médicament.
 - **Chiffre 1** – Le stylo est prêt pour l'étape du mélange. Le médicament sous forme de poudre et l'eau sont contenus dans des compartiments distincts dans la cartouche transparente. Si vous ne voyez pas le chiffre 1 dans la fenêtre d'affichage, retournez le stylo au pharmacien, qui se chargera de le mettre au rebut de la bonne façon.
 - **Chiffre 2** – La poudre et l'eau ont été mélangées. Après avoir balancé doucement le stylo de gauche à droite à 5 reprises, attendez 15 minutes. Puis, balancez de nouveau 5 fois le stylo et fixez-y l'aiguille.
 - **Chiffre 3** – Les grosses bulles d'air ont été éliminées, le bouton d'injection est sorti et le stylo est prêt pour l'injection.

- Si vous n'entendez pas de déclic lorsque les chiffres 2 ou 3 apparaissent dans la fenêtre d'affichage, ces derniers ne sont peut-être pas bien au centre de la fenêtre. Tournez légèrement la cartouche transparente dans la direction de la flèche pour entendre le déclic et déplacer le chiffre au centre de la fenêtre. Ne tournez pas la cartouche transparente dans la direction opposée à la flèche.

Étape A – Inspectez le stylo et mélangez le médicament.

- La période d'attente de 15 minutes a pour but d'assurer que la poudre et l'eau sont bien mélangées, même si, à l'œil, il peut sembler que le mélange s'effectue en moins de 15 minutes. Si vous n'attendez pas 15 minutes, il se pourrait que le médicament ne soit pas bien mélangé. Il pourrait alors y avoir des particules en suspension dans la cartouche transparente ou un blocage de l'aiguille, ou la dose administrée pourrait être inefficace.

- Pourvu que l'aiguille n'ait pas été fixée au stylo, celui-ci peut être utilisé jusqu'à 8 heures après le début de l'étape A. S'il s'écoule plus de 8 heures entre le moment où vous avez mélangé le médicament à l'étape A et celui où vous êtes prêt à vous l'injecter, jetez le stylo et utilisez-en un autre.

Étape B – Fixez l'aiguille au stylo et préparez-le en vue de l'injection.

- Si l'aiguille n'est pas fixée au stylo à l'étape B, et si vous passez à l'étape C pour faire passer le stylo du chiffre 2 au chiffre 3, le stylo pourrait être endommagé.
- Ne fixez pas l'aiguille au stylo à l'étape A. Une partie du médicament pourrait être perdue durant le mélange. Retournez le stylo au pharmacien, qui se chargera de le mettre au rebut de la bonne façon.
- Il pourrait y avoir un blocage de l'aiguille. Vous devez passer de l'étape B à l'étape C sans attendre.

Étape C – Retirez les deux capuchons de l'aiguille et injectez le médicament.

- Oui, si vous voyez de petites bulles d'air qui ne montent pas à la surface, c'est normal et vous recevrez la bonne dose de médicament. Les petites bulles d'air ne vous feront aucun mal.
- Oui, la partie supérieure des bras est l'une des régions convenant aux injections.
- C'est normal. Si vous avez senti/entendu le déclic du bouton d'injection et compté lentement jusqu'à 5 avant de retirer l'aiguille de votre peau, vous avez reçu la bonne dose de médicament.



Assurez-vous d'avoir la bonne dose.

Ces instructions sont valables pour la dose de :

30 mg

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

EPERZAN est une marque de commerce de Glaxo Group Limited, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

GlaxoSmithKline Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 6L4

[logo] GlaxoSmithKline

MODE D'EMPLOI

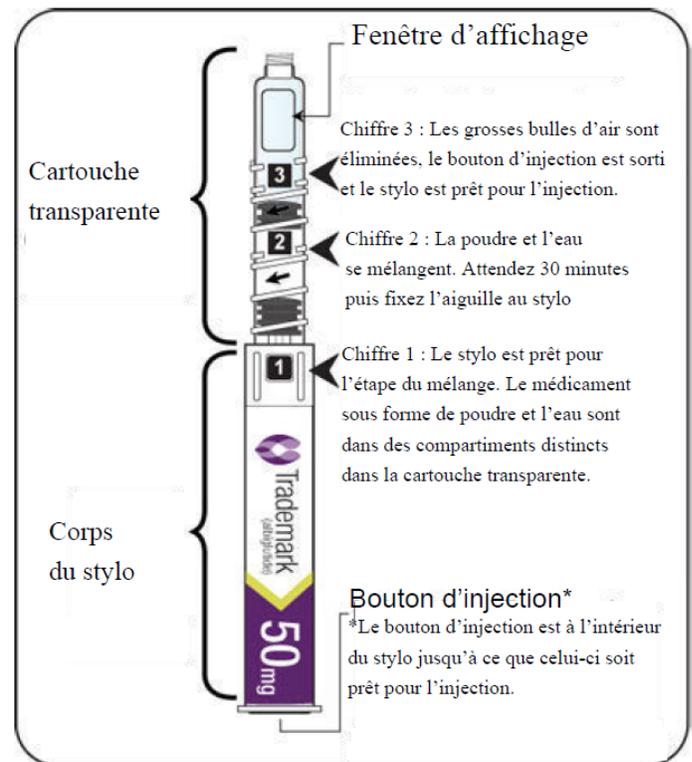
AGENT ANTIDIABÉTIQUE 50 mg/0,5 mL après reconstitution

Lisez toutes les directives et suivez les étapes ci-dessous pour mélanger le médicament et préparer le stylo en vue de l'injection.

Vous risquez d'endommager votre stylo si vous ne suivez pas dans l'ordre les étapes A à C.

En quoi ce stylo est-il unique?

- Ce médicament doit être injecté une fois par semaine.
- Le médicament sous forme de poudre est contenu dans un compartiment, et l'eau se trouve dans un autre compartiment. Vous devez les mélanger en tournant la cartouche du stylo, puis attendre 30 minutes pour que toute la poudre soit bien dissoute.



⚠ ATTENTION :

Le stylo ne supporte pas le gel. S'il a gelé, jetez-le.

Si vous conservez le stylo au réfrigérateur, laissez-le retourner à la température ambiante pendant 15 minutes avant de passer à l'étape A.

Ne réutilisez pas les aiguilles, ne détachez pas l'aiguille du stylo ni ne remettez le capuchon sur l'aiguille après l'injection. Jetez le stylo et l'aiguille de façon sécuritaire tout de suite après l'injection (étape C).

Avant de commencer, lavez-vous les mains, rassemblez et inspectez le matériel.

- Lavez-vous les mains.

- Sortez un stylo et une aiguille neuve de la boîte et vérifiez l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'il s'agit bien de la dose qui vous est prescrite.
- Rassemblez le matériel nécessaire : un **gobelet vide propre** pour maintenir le stylo à la verticale pendant que s'effectue le mélange, une **horloge/un minuteur** pour compter les minutes nécessaires au mélange et un **contenant** pour jeter le stylo conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Ces articles ne sont pas inclus dans la boîte.



Stylo jetable d'albiglutide à 50 mg



Ce stylo EPERZAN^{MC} de 50 mg doit reposer **30 minutes** pour que la poudre et l'eau soient bien mélangées à l'étape A. Ce temps d'attente diffère de celui du stylo EPERZAN^{MC} de 30 mg que vous avez peut-être utilisé auparavant.

Gobelet propre, vide



Horloge/minuteur



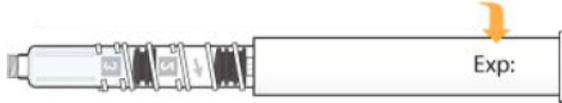
ÉTAPE A

Inspectez le stylo et mélangez le médicament.

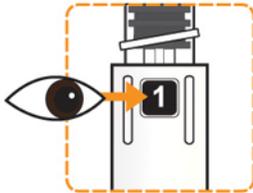
Inspectez le stylo.

- Assurez-vous d'avoir à portée de main tout le matériel énuméré ci-dessus (stylo, aiguille, gobelet, minuteur, contenant pour jeter le stylo).
- Vérifiez la date de péremption indiquée sur le stylo. N'utilisez pas le stylo s'il est périmé.

VÉRIFIEZ LA DATE DE PÉREMPTION



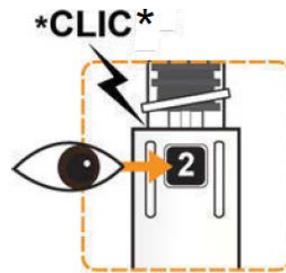
- Vérifiez s'il y a un **[1]** dans la fenêtre d'affichage du stylo.
N'UTILISEZ PAS le stylo si vous ne voyez pas le **[1]**.



- Si le stylo est périmé ou si le **[1]** n'est pas affiché, retournez le stylo au pharmacien, qui se chargera de le mettre au rebut de la bonne façon.

Tournez la cartouche du stylo pour mélanger le médicament.

- Tenez le stylo en faisant pointer vers le haut la cartouche transparente de façon à pouvoir **voir le [1] dans la fenêtre d'affichage**.
- Avec l'autre main, tournez la cartouche transparente dans la direction de la flèche jusqu'à ce que vous sentiez/entendiez un déclic et que vous puissiez **voir le [2] dans la fenêtre d'affichage**. Cela indique que la poudre et le liquide ont commencé à se mélanger dans la cartouche transparente.



- Balancez lentement et doucement le stylo de gauche à droite (à la manière d'essuie-glaces) à 5 reprises, en faisant pointer vers le haut la cartouche transparente, pour mélanger le médicament. **N'AGITEZ PAS** vigoureusement le stylo afin d'éviter de faire mousser la solution, ce qui pourrait fausser la dose.



Laissez la poudre se dissoudre.

- Placez le stylo dans un gobelet propre et vide, en faisant pointer la cartouche transparente vers le haut.
- **Réglez l'horloge/le minuteur à 30 minutes.**



Vous devez attendre 30 minutes pour que la poudre soit dissoute avant de passer à l'étape B.

Une fois le médicament reconstitué, le stylo peut être rangé durant 8 heures au maximum avant de passer à l'étape B. Une fois que l'aiguille a été fixée au stylo, celui-ci doit être utilisé immédiatement.

ÉTAPE B

Fixez l'aiguille au stylo et préparez-le en vue de l'injection.

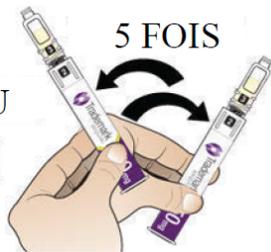
Après avoir attendu 30 minutes, lavez-vous les mains et passez tout de suite au reste des étapes.

Inspectez le médicament après la dissolution.

- Encore une fois, balancez lentement et doucement le stylo de gauche à droite (à la manière d'essuie-glaces) à 5 reprises. **N'AGITEZ PAS** vigoureusement le stylo afin d'éviter de faire mousser la solution, ce qui pourrait fausser la dose.

BALANCEZ
DE NOUVEAU


N'AGITEZ PAS
vigoureusement le stylo.



- Regardez à travers la fenêtre d'inspection pour voir si le liquide contenu dans la cartouche est clair et exempt de particules.



VÉRIFIEZ S'IL Y A DES
PARTICULES

 Si vous voyez
des particules
dans le liquide,
N'UTILISEZ PAS
le stylo

- Le liquide sera jaune et il y aura de **grosses** bulles d'air à la surface du liquide.
Fixez l'aiguille au stylo.
- Détachez l'opercule du capuchon externe de l'aiguille.



- Tenez le stylo en faisant pointer vers le haut la cartouche transparente et poussez l'aiguille droit sur la cartouche jusqu'à ce que vous entendiez un déclic et que vous sentiez l'aiguille se mettre en place. Cela signifie que l'aiguille est fixée au stylo.



Tapotez le stylo pour faire monter les bulles d'air.

- En faisant pointer l'aiguille vers le haut, tapotez 2 ou 3 fois la cartouche transparente avec le bout du doigt pour faire monter les grosses bulles d'air à la surface.

TAPOTEZ LA CARTOUCHE



Les petites bulles d'air sont normales et n'ont pas besoin de monter à la surface.

Tournez la cartouche transparente pour amorcer l'aiguille.

- Tournez lentement la cartouche transparente à plusieurs reprises dans la direction de la flèche (sens des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que vous sentiez/entendiez un déclic et que vous puissiez **voir le [3] dans la fenêtre d'affichage**. Cela a pour effet d'éliminer les grosses bulles d'air de la cartouche transparente, et aussi de faire sortir le bouton d'injection à la base du stylo.



ÉTAPE C

Retirez les deux capuchons de l'aiguille et injectez le médicament.

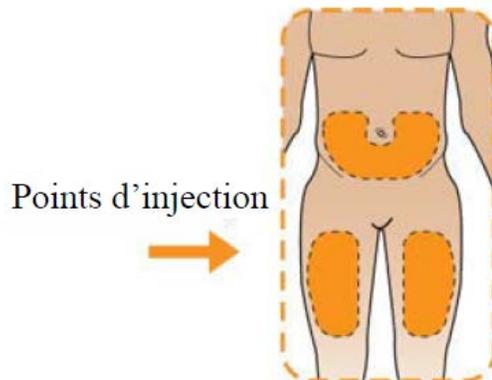
Retirez les capuchons de l'aiguille.

- Retirez soigneusement le capuchon externe de l'aiguille, puis le capuchon interne. *Quelques gouttes pourraient sortir de l'aiguille. C'est normal.*



Injectez le médicament.

- Insérez l'aiguille dans votre peau, dans la région de l'abdomen, de la cuisse ou de la partie supérieure du bras, et injectez le médicament comme vous l'a enseigné votre professionnel de la santé.



- Avec le pouce, exercez une pression lente et régulière sur le bouton d'injection pour libérer le médicament. **Plus vous appuyez lentement, plus l'injection vous semblera facile.**
- Gardez le bouton d'injection enfoncé jusqu'à ce que vous entendiez un déclic. **Après avoir entendu le déclic, gardez le pouce appuyé sur le bouton et comptez lentement jusqu'à 5 pour libérer la dose complète de médicament.**



- Après avoir entendu le déclic puis compté lentement jusqu'à 5, retirez l'aiguille de votre peau.

Jetez le stylo.

- Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille, et n'enlevez pas l'aiguille du stylo.
- Ne jetez pas le stylo dans les ordures ménagères après l'avoir utilisé. Suivez les directives de votre professionnel de la santé en le jetant, par exemple, dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

PrEPERZAN^{MC} (albiglutide) poudre pour solution injectable AGENT ANTIDIABÉTIQUE 50 mg/0,5 mL après reconstitution

Foire aux questions

Posologie du médicament

À quelle fréquence dois-je prendre mon médicament?

- Prenez-le une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Il peut être pris avec ou sans nourriture et à n'importe quelle heure de la journée.

Et si je dois le prendre un différent jour de la semaine?

- Si vous devez changer le jour de la semaine où vous prenez votre médicament, vous pouvez vous administrer votre prochaine dose dans les 4 à 10 jours qui suivent la dernière dose.

Et si j'oublie de prendre mon médicament le jour habituel?

- Prenez-le au cours des 3 jours qui suivent votre jour habituel, puis attendez votre jour habituel pour prendre la dose suivante. S'il s'est écoulé plus de 3 jours depuis votre jour habituel, attendez votre jour habituel pour prendre la dose suivante.

Conservation

Quand et comment dois-je conserver mon stylo EPERZAN^{MC}?

- Conservez les stylos dans leur boîte d'origine jusqu'au moment de les utiliser. Gardez-les au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Vous pouvez conserver vos stylos à la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une durée maximale de 4 semaines.
- Si vous prévoyez entreposer la boîte de stylos durant plus de 4 semaines, celle-ci doit être conservée au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. **NE PAS CONGELER.** Si le liquide contenu dans le stylo est gelé, n'utilisez pas ce stylo; utilisez-en un autre.
- Gardez les stylos à l'abri de la poussière, de la saleté et des liquides, et hors de la portée des enfants.

Fenêtre d'affichage

Dois-je utiliser les chiffres 1, 2 et 3 pour sélectionner ma dose de médicament?

- Non, vous n'avez pas à sélectionner votre dose. Les chiffres sont là pour vous aider à préparer et à administrer votre médicament.
 - **Chiffre 1** – Le stylo est prêt pour l'étape du mélange. Le médicament sous forme de poudre et l'eau sont contenus dans des compartiments distincts dans la cartouche transparente. Si vous ne voyez pas le chiffre 1 dans la fenêtre d'affichage, retournez le stylo au pharmacien, qui se chargera de le mettre au rebut de la bonne façon.
 - **Chiffre 2** – La poudre et l'eau ont été mélangées. Après avoir balancé doucement le stylo de gauche à droite à 5 reprises, attendez 30 minutes. Puis, balancez de nouveau 5 fois le stylo et fixez-y l'aiguille.
 - **Chiffre 3** – Les grosses bulles d'air ont été éliminées, le bouton d'injection est sorti et le stylo est prêt pour l'injection.

Et si je n'entends pas de déclic lorsque les chiffres 2 ou 3 apparaissent dans la fenêtre d'affichage?

- Si vous n'entendez pas de déclic lorsque les chiffres 2 ou 3 apparaissent dans la fenêtre d'affichage, ces derniers ne sont peut-être pas bien au centre de la fenêtre. Tournez légèrement la cartouche transparente dans la direction de la

flèche pour entendre le déclic et déplacer le chiffre au centre de la fenêtre. Ne tournez pas la cartouche transparente dans la direction opposée à la flèche.

Étape A – Inspectez le stylo et mélangez le médicament.

Que se passera-t-il si je n'attends pas 30 minutes après avoir fait passer le stylo au chiffre 2?

- La période d'attente de 30 minutes a pour but d'assurer que la poudre et l'eau sont bien mélangées, même si, à l'œil, il peut sembler que le mélange s'effectue en moins de 30 minutes. Si vous n'attendez pas 30 minutes, il se pourrait que le médicament ne soit pas bien mélangé. Il pourrait alors y avoir des particules en suspension dans la cartouche transparente ou un blocage de l'aiguille, ou la dose administrée pourrait être inefficace.

Que se passera-t-il si je laisse mon stylo reposer durant plus de 30 minutes après l'avoir fait passer au chiffre 2 à l'étape A?

- Pourvu que l'aiguille n'ait pas été fixée au stylo, celui-ci peut être utilisé jusqu'à 8 heures après le début de l'étape A. S'il s'écoule plus de 8 heures entre le moment où vous avez mélangé le médicament à l'étape A et celui où vous êtes prêt à vous l'injecter, jetez le stylo et utilisez-en un autre.

Étape B – Fixez l'aiguille au stylo et préparez-le en vue de l'injection.

Que se passera-t-il si je ne fixe pas l'aiguille au stylo à l'étape B?

- Si l'aiguille n'est pas fixée au stylo à l'étape B, et si vous passez à l'étape C pour faire passer le stylo du chiffre 2 au chiffre 3, le stylo pourrait être endommagé.
- Ne fixez pas l'aiguille au stylo à l'étape A. Une partie du médicament pourrait être perdue durant le mélange. Retournez le stylo au pharmacien, qui se chargera de le mettre au rebut de la bonne façon.

Que se passera-t-il si je laisse reposer mon stylo après y avoir fixé l'aiguille à l'étape B, et que je le reprends plus tard pour finir l'étape C?

- Il pourrait y avoir un blocage de l'aiguille. Vous devez passer de l'étape B à l'étape C sans attendre.

Étape C – Retirez les deux capuchons de l'aiguille et injectez le médicament.

Après être passé à l'étape C (chiffre 3 sur le stylo), je peux encore voir des petites bulles d'air. Puis-je tout de même utiliser le stylo?

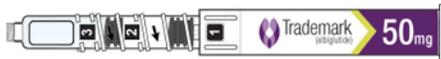
- Oui, si vous voyez de petites bulles d'air qui ne montent pas à la surface, c'est normal et vous recevrez la bonne dose de médicament. Les petites bulles d'air ne vous feront aucun mal.

Puis-je m'injecter le médicament dans le bras?

- Oui, la partie supérieure des bras est l'une des régions convenant aux injections.

Après l'injection, je peux encore voir du liquide dans la cartouche transparente.

- C'est normal. Si vous avez senti/entendu le déclic du bouton d'injection et compté lentement jusqu'à 5 avant de retirer l'aiguille de votre peau, vous avez reçu la bonne dose de médicament.



Assurez-vous d'avoir la
bonne dose.

Ces instructions sont
valables pour la dose de :

50 mg

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

EPERZAN est une marque de commerce de Glaxo Group Limited, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

GlaxoSmithKline Inc.
Mississauga, Ontario L5N 6L4

[logo] GlaxoSmithKline