

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **TRULICITY**[®]

dulaglutide injectable

Solution pour injection en stylo injecteur prérempli à usage unique, 0,75 mg/0,5 mL,
1,5 mg/0,5 mL, 3 mg/0,5 mL et 4,5 mg/0,5 mL, voie sous-cutanée

Agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1)

Code ATC : A10BJ05

Eli Lilly Canada Inc.
Exchange Tower
130, rue King Ouest, bureau 900
C.P. 73
Toronto (Ontario)
M5X 1B1
1-888-545-5972
www.lilly.ca

Date d'approbation initiale :
10 novembre 2015

Date de révision :
25 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255495

Trulicity est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company, ses filiales ou ses sociétés affiliées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1	INDICATIONS	2020-09
4.2	Dose recommandée et modification posologique	2022-08
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2022-08

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
7.1.5 Insuffisance hépatique	11
7.1.6 Insuffisance rénale	11
7.1.7 Maladies cardiovasculaires – événement cardiovasculaire récent	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	24
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données d'hématologie, de chimie clinique et autres données quantitatives	24
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	24
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	25
9.4	Interactions médicament-médicament	25
9.5	Interactions médicament-aliment	29
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	29
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	29
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1	Mode d'action	29
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique	31
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	32
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	34
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	34
14	ESSAIS CLINIQUES	35
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	35
14.2	Résultats des études	38
15	MICROBIOLOGIE	53
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	53
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TRULICITY (dulaglutide) est indiqué comme traitement hebdomadaire pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, en association avec :

- un régime alimentaire et un programme d'exercice lorsque la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance;
- la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et la dose maximale de metformine tolérée ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- la metformine et une sulfonylurée lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et un traitement associant la metformine et une sulfonylurée ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et un iSGLT2 avec ou sans metformine ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- l'insuline basale et la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et une insulinothérapie de type basal avec ou sans metformine ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- l'insuline prandiale et la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et une insulinothérapie de type basal ou basale-bolus (jusqu'à deux injections quotidiennes d'insuline basale ou d'insuline basale *et* d'insuline prandiale), avec ou sans antihyperglycémiant oraux, ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

TRULICITY est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice et au traitement standard pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral non mortel chez les adultes atteints de diabète de type 2 qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire multiples ou une maladie cardiovasculaire établie.

TRULICITY ne remplace pas l'insuline. TRULICITY ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 (autrefois appelé diabète insulino-dépendant) ni pour traiter l'acidocétose diabétique.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients de 65 ans et plus et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut être exclue (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- Patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou patients atteints d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Durant la grossesse ou l'allaitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Chez les rats mâles et femelles, l'exposition au dulaglutide sur toute une vie cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes) liées à la dose administrée et à la durée du traitement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On ignore si Trulicity cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, car les études cliniques et les études non cliniques ne permettent pas d'exclure une pertinence pour l'humain.
- Trulicity est contre-indiqué chez les patients ayant 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. On ignore si la surveillance des patients par la mesure de la calcitonine sérique ou l'échographie thyroïdienne permettrait de réduire le risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain. Les patients devraient être conseillés au sujet du risque de tumeurs de la thyroïde et renseignés sur les symptômes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Au moment d'instaurer le traitement par Trulicity, il faut envisager réduire la dose des insulines et des sécrétagogues de l'insuline (comme les sulfonylurées) administrés en concomitance afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- À l'instauration du traitement, la dose recommandée de Trulicity est de 0,75 mg, une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée. La dose peut être augmentée jusqu'à 1,5 mg une fois par semaine pour obtenir une meilleure maîtrise de la glycémie.
- La dose peut être augmentée à 3 mg une fois par semaine après au moins 4 semaines de traitement à la dose de 1,5 mg, puis jusqu'à un maximum de 4,5 mg une fois par semaine après au moins 4 semaines à la dose de 3 mg s'il est nécessaire d'améliorer la maîtrise de la glycémie.
- Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Il faut surveiller la fonction rénale chez les insuffisants rénaux signalant des effets gastro-intestinaux sévères, lesquels peuvent aggraver le dysfonctionnement rénal.
- Insuffisance hépatique : L'expérience clinique en présence d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère est limitée. Par conséquent, Trulicity doit être utilisé avec prudence chez ces populations de patients (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.

- Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Enfants (< 18 ans) : L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

4.4 Administration

Trulicity peut être administré à n'importe quelle heure du jour, avec ou sans aliments, et doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les patients peuvent recevoir l'aide d'une autre personne pour l'injection dans le haut du bras.

La solution de Trulicity doit être administrée par voie sous-cutanée sans aucune dilution préalable.

La solution de Trulicity doit être examinée avant chaque injection et ne doit être utilisée que si elle est limpide, incolore et exempte de particules.

Trulicity et l'insuline ne doivent pas être mélangés dans la même seringue et doivent être administrés en deux injections distinctes, à deux points d'injection différents.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose, il doit s'administrer cette dose dès qu'il se rend compte de son oubli, pour autant que ce soit au moins 3 jours (72 heures) avant la prochaine dose prévue. Toutefois, si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours, le patient doit sauter la dose omise et continuer le traitement à partir de la prochaine dose prévue. Dans chaque cas, le patient peut reprendre le schéma posologique hebdomadaire habituel.

Modification du schéma posologique hebdomadaire

Au besoin, il est possible de changer le jour de la semaine où le médicament est administré pourvu que la dernière dose ait été prise au moins 3 jours (72 heures) auparavant.

5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été signalés durant les études cliniques. Les principaux effets associés à ces surdosages ont été des événements gastro-intestinaux d'intensité légère ou modérée (p. ex., nausées, vomissements) et une hypoglycémie légère. En cas de surdosage, un traitement de soutien approprié (y compris une surveillance fréquente de la glycémie) doit être instauré en fonction des signes et symptômes cliniques du patient.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution pour injection, 0,75 mg/0,5 mL, 1,5 mg/0,5 mL, 3 mg/0,5 mL et 4,5 mg/0,5 mL	Acide citrique anhydre, citrate trisodique dihydraté, eau pour injection, mannitol et polysorbate 80

Trulicity est conditionné dans un emballage en carton et est offert en paquets de 2 ou de 4 stylos injecteurs préremplis à usage unique. Les formats et présentations ne sont pas nécessairement tous commercialisés.

Stylos injecteurs préremplis à usage unique dosés à 0,75 mg/0,5 mL

Chaque stylo injecteur prérempli à usage unique renferme 0,75 mg de Trulicity par 0,5 mL de solution.

Stylos injecteurs préremplis à usage unique dosés à 1,5 mg/0,5 mL

Chaque stylo injecteur prérempli à usage unique renferme 1,5 mg de Trulicity par 0,5 mL de solution.

Stylos injecteurs préremplis à usage unique dosés à 3 mg/0,5 mL

Chaque stylo injecteur prérempli à usage unique renferme 3 mg de Trulicity par 0,5 mL de solution.

Stylos injecteurs préremplis à usage unique dosés à 4,5 mg/0,5 mL

Chaque stylo injecteur prérempli à usage unique renferme 4,5 mg de Trulicity par 0,5 mL de solution.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Trulicity ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ni pour traiter l'acidocétose diabétique.

Trulicity ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Cancérogenèse et mutagenèse

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

Dans une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans menée chez des rats des deux sexes, le dulaglutide a entraîné une augmentation de la fréquence des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes), liée à la dose administrée et à la durée du traitement, à une dose au moins 3 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 4,5 mg par semaine d'après l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC), par rapport aux animaux témoins (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Une augmentation du nombre d'adénomes des cellules C de la thyroïde statistiquement significative

a été observée chez les rats des deux sexes ayant reçu le dulaglutide à une dose correspondant à une exposition ≥ 3 fois celle chez l'humain. Une augmentation du nombre de carcinomes des cellules C de la thyroïde est survenue à une dose 24 fois supérieure à la DMRH d'après l'ASC et cette augmentation a été considérée comme liée au traitement malgré l'absence de signification statistique. Le dulaglutide n'a pas produit d'augmentation de la fréquence des tumeurs des cellules C de la thyroïde lors d'une étude de cancérogénicité menée sur des souris transgéniques rasH2.

On ignore si Trulicity peut produire chez l'humain des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, car les études cliniques et les études non cliniques n'ont pas permis de déterminer la pertinence clinique pour l'humain des tumeurs murines des cellules C de la thyroïde causées par le dulaglutide.

Un cas de carcinome médullaire de la thyroïde a été signalé chez un patient traité par Trulicity. Le patient atteint d'un carcinome médullaire de la thyroïde présentait au départ un taux de calcitonine nettement élevé, soit 8 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ce qui évoque une maladie préexistante. Par la suite, ce patient a obtenu un résultat positif au dépistage d'une mutation connue du proto-oncogène RET (*rearranged during transfection*).

Trulicity est contre-indiqué chez les patients ayant 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. La pertinence clinique d'une surveillance régulière des taux sériques de calcitonine n'a pas été établie.

Les patients devraient être informés du risque de carcinome médullaire de la thyroïde et des symptômes d'une tumeur de la thyroïde (comme la présence d'une masse dans le cou, la dysphagie, la dyspnée ou un enrouement persistant).

Cardiovasculaire

Augmentation de la fréquence cardiaque

Trulicity entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)). Une augmentation de la fréquence cardiaque peut causer l'aggravation d'une maladie cardiaque chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique ou de tachyarythmie. La prudence est de mise chez ces populations de patients.

Allongement de l'intervalle PR

Trulicity produit un allongement de l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)). L'allongement de l'intervalle PR a également été associé à un risque accru de nouveaux cas de fibrillation auriculaire; par conséquent, la prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire. La prudence est également de mise chez les patients ayant une maladie cardiaque structurelle sous-jacente, des anomalies du système de conduction préexistantes, une cardiopathie ischémique ou une cardiomyopathie, car ces patients peuvent être exposés à un risque accru de présenter des anomalies de la conduction cardiaque.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet du médicament sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner une machine. Lorsque le dulaglutide est utilisé en association avec une sulfonilurée ou l'insuline, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

Endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie

Les patients recevant Trulicity en association avec un sécrétagogue de l'insuline (p. ex., une sulfonylurée) ou de l'insuline sont susceptibles de présenter un risque accru d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être abaissé en diminuant la dose du sécrétagogue de l'insuline ou de l'insuline (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

Gastro-intestinal

Maladie gastro-intestinale sévère

L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Trulicity n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère, comme une gastroparésie sévère; son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo, les événements gastro-intestinaux ont été signalés plus fréquemment avec Trulicity qu'avec le placebo, notamment les nausées, la diarrhée et les vomissements (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été signalés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1, dont Trulicity (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Après l'instauration d'un traitement par Trulicity, il faut surveiller attentivement les patients afin de déceler tout signe ou symptôme de pancréatite, notamment une douleur abdominale sévère persistante. Si une pancréatite est soupçonnée, il faut interrompre rapidement le traitement par Trulicity et tout autre médicament qui pourrait être en cause, procéder à des tests de confirmation et instaurer un traitement approprié. Le traitement par Trulicity ne devrait pas être repris si la pancréatite est confirmée. Trulicity n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. Il faudrait envisager le recours à d'autres traitements antidiabétiques chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité générales indésirables, parfois sévères (p. ex., urticaire sévère, éruptions cutanées générales, œdème du visage, gonflement des lèvres) sont survenues chez 0,5 % des patients traités par Trulicity dans le cadre des quatre études de phase 2 et des cinq études de phase 3 ayant porté sur les doses de 0,75 mg et de 1,5 mg. Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de réactions d'hypersensibilité graves (réactions anaphylactiques et œdème de Quincke) chez des patients traités par Trulicity. En cas de réaction d'hypersensibilité, il faut cesser l'utilisation de Trulicity et de tout autre médicament pouvant être en cause, et obtenir une aide médicale sans tarder. Trulicity ne doit pas être utilisé après une réaction d'hypersensibilité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des cas d'œdème de Quincke ont également été signalés avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1. La prudence est de mise chez les patients ayant présenté un œdème de Quincke lors de l'utilisation d'un autre agoniste des récepteurs du GLP-1 puisqu'on ignore si ces patients traités par Trulicity seront prédisposés à manifester un œdème de Quincke.

Rénal

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 peuvent être associés à des effets indésirables gastro-intestinaux, dont les nausées, les vomissements et la diarrhée. Ces effets peuvent entraîner une déshydratation susceptible de causer une détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë.

Les patients traités par Trulicity doivent être informés du risque possible de déshydratation et prendre des précautions pour éviter une déplétion hydrique.

Surveillance et tests de laboratoire

La réponse à tout traitement antidiabétique doit être surveillée à l'aide de mesures périodiques de la glycémie et du taux d'HbA_{1c}, dans le but de diminuer ces taux jusqu'aux valeurs normales. Le taux d'HbA_{1c} est particulièrement utile pour évaluer la maîtrise glycémique à long terme. Il n'est pas nécessaire de faire une autosurveillance régulière de la glycémie pour ajuster la dose de Trulicity. Par contre, au moment de l'instauration du traitement par Trulicity en association avec une sulfonylurée ou l'insuline, l'autosurveillance de la glycémie peut être nécessaire pour diminuer la dose de sulfonylurée ou d'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez des femmes enceintes. Les études menées sur les animaux ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction et le développement, y compris des effets tératogènes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Trulicity ne doit pas être administré durant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Si une patiente souhaite devenir enceinte, elle doit cesser de prendre Trulicity au moins un mois avant d'avoir des relations non protégées en raison de la longue période d'élimination nécessaire dans le cas du traitement par Trulicity.

7.1.2 Allaitement

On ignore si Trulicity est excrété dans le lait maternel pendant l'allaitement. Une diminution du poids corporel des petits de souris traitées par Trulicity a été observée pendant la période de gestation et de lactation (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Étant donné que des études sur les rongeurs ont révélé la possibilité que les agonistes des récepteurs du GLP-1 soient tumorigènes, les femmes qui allaitent doivent interrompre le traitement par Trulicity.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Dans neuf études cliniques de phases 2 et 3 portant sur Trulicity, au total, 990 patients (16,5 %) étaient âgés ≥ 65 ans et < 75 ans, 115 (1,9 %) étaient âgés ≥ 75 ans et < 85 ans et 3 (< 0,1 %) étaient âgés ≥ 85 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de

l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut être exclue.

Dans l'étude REWIND sur les issues cardiovasculaires liées à Trulicity, 2 619 (52,9 %) patients étaient âgés ≥ 65 ans et 484 (9,8 %) patients étaient âgés ≥ 75 ans au début de l'étude dans le groupe Trulicity à 1,5 mg (voir [14.2 Résultats des études](#)). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité sur la base de l'âge.

7.1.5 Insuffisance hépatique

L'expérience clinique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère est limitée. Par conséquent, Trulicity doit être utilisé avec prudence chez ces populations de patients.

7.1.6 Insuffisance rénale

Chez les patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1, des rapports de pharmacovigilance ont fait état de cas d'insuffisance rénale aiguë et d'aggravation d'insuffisance rénale chronique, pour lesquels on a parfois dû recourir à l'hémodialyse. Certains de ces événements ont été signalés chez des patients qui ne présentaient aucune maladie rénale sous-jacente connue. La majorité des événements signalés sont survenus chez les patients qui avaient présenté des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou une déshydratation.

Comme ces réactions peuvent aggraver le dysfonctionnement rénal, la prudence est de mise lorsqu'un traitement par Trulicity est instauré ou que la dose de ce médicament est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Il faut surveiller la fonction rénale des insuffisants rénaux signalant des effets indésirables gastro-intestinaux sévères.

L'expérience clinique est limitée chez les patients souffrant de néphropathie terminale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 15 mL/min/1,73 m²). Trulicity doit être utilisé avec prudence chez cette population de patients.

Dans le groupe Trulicity à 1,5 mg de l'étude REWIND (voir [14.2 Résultats des études](#)), 2 435 (50,2 %) patients étaient atteints d'une insuffisance rénale légère, 1 031 (21,2 %) patients étaient atteints d'une insuffisance rénale modérée et 50 (1,0 %) patients étaient atteints d'une insuffisance rénale sévère au début de l'étude. Des analyses d'innocuité et d'efficacité ont comparé des patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²) avec des patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou sans insuffisance rénale (DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre ces deux sous-groupes sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité.

7.1.7 Maladies cardiovasculaires – événement cardiovasculaire récent

Les patients qui avaient subi un événement coronarien ou vasculaire cérébral aigu au cours des 2 mois ayant précédé la répartition aléatoire n'ont pas été évalués dans le cadre des essais cliniques sur Trulicity. Trulicity doit donc être utilisé avec prudence chez cette population de patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables survenus en cours de traitement le plus fréquemment observés dans les essais cliniques étaient les effets indésirables gastro-intestinaux, y compris les nausées, la diarrhée et les vomissements. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment mené à l'abandon du traitement par Trulicity au cours des essais cliniques étaient la diarrhée ($\leq 2,6\%$), les nausées ($< 2\%$) et les vomissements ($< 2\%$).

Dans les études de phase 2 et de phase 3 réalisées afin de soutenir l'étude d'enregistrement initiale de Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg, le taux d'effets indésirables graves (EIG) était de 3,9 % chez les patients traités par Trulicity à 0,75 mg, de 4,4 % chez les patients traités par Trulicity à 1,5 mg et de 4,4 % chez les patients recevant le placebo jusqu'à la semaine 26. Dans une étude de phase 3 portant sur Trulicity à 1,5 mg, à 3,0 mg et à 4,5 mg, la fréquence des EIG était de 8,3 %, 6,8 % et 6,2 % respectivement jusqu'à la semaine 52.

Les effets indésirables suivants sont décrits ci-dessous ou ailleurs dans la monographie de produit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde
- Élévation de la fréquence cardiaque
- Allongement de l'intervalle PR
- Hypoglycémie
- Maladie gastro-intestinale sévère
- Pancréatite
- Réactions d'hypersensibilité
- Atteinte rénale

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Études ayant porté sur les doses de 0,75 mg et de 1,5 mg :

L'innocuité de Trulicity chez les patients atteints de diabète de type 2 a été évaluée dans le cadre de neuf essais cliniques de phases 2 et 3, réalisés afin de soutenir l'étude d'enregistrement initiale de Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg, menés auprès de 4 006 patients (soit 3 531 patients-années) ayant reçu Trulicity. Au total, 3 045 patients ont reçu Trulicity pendant au moins 24 semaines, dont 2 279 patients ont poursuivi le traitement pendant au moins 50 semaines. Au total, 369 patients ont été traités par Trulicity pendant environ 2 ans.

Le tableau 2 présente la liste des effets indésirables qui sont survenus en cours de traitement à une fréquence $\geq 1\%$ et à une fréquence plus élevée chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 traités par Trulicity dans le cadre d'essais de phase 3 contrôlés par placebo ou un comparateur actif.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus en cours de traitement chez $\geq 1\%$ des patients traités par Trulicity, à l'une ou l'autre dose, et qui se sont

manifestés plus fréquemment avec Trulicity dans des études allant jusqu'à 104 semaines

Effet indésirable	Trulicity ^a		Placebo ^a (N = 568) n (%)	Trulicity ^b		Tous les agents de comparaison ^b (N = 1 844) n (%)
	0,75 mg (N = 836) n (%)	1,5 mg (N = 834) n (%)		0,75 mg (N = 1 671) n (%)	1,5 mg (N = 1 671) n (%)	
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Anémie	7 (0,8)	10 (1,2)	3 (0,5)	21 (1,3)	22 (1,3)	20 (1,1)
Troubles cardiaques						
Angine de poitrine	-	-	-	16 (1,0)	5 (0,3)	16 (0,9)
Palpitations	-	-	-	19 (1,1)	8 (0,5)	13 (0,7)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe						
Vertiges	-	-	-	17 (1,0)	12 (0,7)	11 (0,6)
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	104 (12,4)	176 (21,1)	30 (5,3)	216 (12,9)	355 (21,2)	180 (9,8)
Diarrhée ^c	74 (8,9)	106 (12,7)	38 (6,7)	179 (10,7)	229 (13,7)	143 (7,8)
Vomissements ^d	50 (6,0)	106 (12,7)	13 (2,3)	115 (6,9)	193 (11,5)	78 (4,2)
Constipation ^e	33 (3,9)	31 (3,7)	4 (0,7)	59 (3,5)	82 (4,9)	23 (1,2)
Distension abdominale	24 (2,9)	19 (2,3)	4 (0,7)	49 (2,9)	42 (2,5)	24 (1,3)
Dyspepsie	34 (4,1)	48 (5,8)	13 (2,3)	68 (4,1)	115 (6,9)	60 (3,3)
Douleur abdominale ^f	54 (6,5)	78 (9,4)	28 (4,9)	123 (7,4)	171 (10,2)	105 (5,7)
Flatulences	12 (1,4)	28 (3,4)	8 (1,4)	23 (1,4)	43 (2,6)	17 (0,9)
Gastrite	-	-	-	21 (1,3)	25 (1,5)	25 (1,4)
Éructations	5 (0,6)	13 (1,6)	1 (0,2)	16 (1,0)	23 (1,4)	7 (0,4)
Hyperchlorhydrie	6 (0,7)	10 (1,2)	1 (0,2)	9 (0,5)	17 (1,0)	4 (0,2)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	14 (1,7)	17 (2,0)	3 (0,5)	33 (2,0)	27 (1,6)	30 (1,6)
Troubles généraux et réactions au point d'injection						
Fatigue ^g	35 (4,2)	47 (5,6)	15 (2,6)	70 (4,2)	89 (5,3)	79 (4,3)
Douleur	9 (1,1)	6 (0,7)	5 (0,9)	21 (1,3)	12 (0,7)	16 (0,9)
Œdème périphérique	18 (2,2)	5 (0,6)	11 (1,9)	40 (2,4)	27 (1,6)	42 (2,3)
Douleur thoracique non cardiaque	-	-	-	27 (1,6)	22 (1,3)	29 (1,6)
Hématome au point d'injection	9 (1,1)	4 (0,5)	2 (0,4)	-	-	-

Effet indésirable	Trulicity ^a		Placebo ^a (N = 568) n (%)	Trulicity ^b		Tous les agents de comparaison ^b (N = 1 844) n (%)
	0,75 mg (N = 836) n (%)	1,5 mg (N = 834) n (%)		0,75 mg (N = 1 671) n (%)	1,5 mg (N = 1 671) n (%)	
Troubles hépatobiliaires						
Stéatose hépatique	-	-	-	14 (0,8)	19 (1,1)	13 (0,7)
Infections et infestations						
Infection des voies respiratoires supérieures ^h	110 (13,2)	115 (13,8)	66 (11,6)	-	-	-
Gastroentérite	5 (0,6)	14 (1,7)	3 (0,5)	30 (1,8)	44 (2,6)	34 (1,8)
Infection des voies urinaires	32 (3,8)	35 (4,2)	21 (3,7)	85 (5,1)	80 (4,8)	89 (4,8)
Grippe	22 (2,6)	17 (2,0)	10 (1,8)	80 (4,8)	69 (4,1)	68 (3,7)
Bronchite	9 (1,1)	10 (1,2)	6 (1,1)	-	-	-
Pneumonie	-	-	-	19 (1,1)	13 (0,8)	14 (0,8)
Sinusite	15 (1,8)	13 (1,6)	10 (1,8)	41 (2,5)	40 (2,4)	45 (2,4)
Cystite	-	-	-	17 (1,0)	10 (0,6)	16 (0,9)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention						
Entorse ligamentaire	6 (0,7)	8 (1,0)	1 (0,2)	-	-	-
Tests de laboratoire						
Hyperenzymémie pancréatique ⁱ	26 (3,1)	37 (4,4)	16 (2,8)	71 (4,2)	80 (4,8)	59 (3,2)
Perte de poids	3 (0,4)	17 (2,0)	1 (0,2)	5 (0,3)	21 (1,3)	4 (0,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	41 (4,9)	72 (8,6)	9 (1,6)	85 (5,1)	129 (7,7)	39 (2,1)
Dyslipidémie	5 (0,6)	9 (1,1)	5 (0,9)	22 (1,3)	31 (1,9)	21 (1,1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur aux extrémités	-	-	-	57 (3,4)	50 (3,0)	55 (3,0)
Arthralgie	26 (3,1)	22 (2,6)	17 (3,0)	67 (4,0)	47 (2,8)	74 (4,0)
Dorsalgie	-	-	-	78 (4,7)	65 (3,9)	87 (4,7)
Arthrose	-	-	-	19 (1,1)	21 (1,3)	24 (1,3)
Troubles du système nerveux						
Céphalées	50 (6,0)	67 (8,0)	40 (7,0)	111 (6,6)	133 (8,0)	140 (7,6)
Étourdissements	31 (3,7)	31 (3,7)	13 (2,3)	-	-	-
Névralgie sciatique	5 (0,6)	3 (0,4)	3 (0,5)	18 (1,1)	13 (0,8)	16 (0,9)
Hypoesthésie	-	-	-	7 (0,4)	17 (1,0)	14 (0,8)
Troubles psychiatriques						

Effet indésirable	Trulicity ^a		Placebo ^a (N = 568) n (%)	Trulicity ^b		Tous les agents de comparaison ^b (N = 1 844) n (%)
	0,75 mg (N = 836) n (%)	1,5 mg (N = 834) n (%)		0,75 mg (N = 1 671) n (%)	1,5 mg (N = 1 671) n (%)	
Insomnie	6 (0,7)	14 (1,7)	7 (1,2)	11 (0,7)	27 (1,6)	27 (1,5)
Anxiété	8 (1,0)	3 (0,4)	4 (0,7)	21 (1,3)	13 (0,8)	19 (1,0)
Troubles rénaux et urinaires						
Néphrolithiase	8 (1,0)	10 (1,2)	4 (0,7)	14 (0,8)	16 (1,0)	12 (0,7)
Néphropathie diabétique	0 (0,0)	8 (1,0)	2 (0,4)	-	-	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	-	-	-	49 (2,9)	61 (3,7)	62 (3,4)
Congestion sinusale	5 (0,6)	9 (1,1)	3 (0,5)	-	-	-
Troubles vasculaires						
Hypertension	-	-	-	42 (2,5)	50 (3,0)	55 (3,0)

^a Inclut les études contrôlées par placebo dont la période de traitement planifiée était de 26 semaines. Durée moyenne d'exposition : 24,1 semaines pour Trulicity à 0,75 mg, 23,5 semaines pour Trulicity à 1,5 mg et 22,8 semaines pour le placebo.

^b Inclut toutes les études dont la période de traitement planifiée était d'au moins 26 semaines et jusqu'à 104 semaines, incluant les études contrôlées par placebo. Durée moyenne d'exposition : 52,5 semaines pour Trulicity à 0,75 mg, 51,4 semaines pour Trulicity à 1,5 mg et 54,0 semaines pour tous les agents de comparaison.

^c Diarrhée : comprend les effets indésirables diarrhée et selles fréquentes.

^d Vomissements : comprend les effets indésirables vomissements, haut-le-cœur et vomissements en jet.

^e Constipation : comprend les effets indésirables constipation et selles rares.

^f Douleur abdominale : comprend les effets indésirables douleur abdominale haute, douleur abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale basse, sensibilité abdominale ou douleur gastro-intestinale.

^g Fatigue : comprend les effets indésirables fatigue, asthénie et malaise.

^h Infection des voies respiratoires supérieures : comprend les effets indésirables rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, congestion nasale, rhinorrhée et rhinite.

ⁱ Hyperenzymémie pancréatique : comprend les effets indésirables taux de lipase accru, taux d'amylase accru, augmentation des enzymes pancréatiques, hyperlipasémie, hyperamylasémie, anomalie des enzymes pancréatiques et taux de lipase anormal.

En association avec la metformine :

Dans l'étude GBDE de 26 semaines portant sur le traitement d'association par Trulicity et la metformine, en comparaison avec l'association liraglutide et metformine, le taux d'effets indésirables liés au traitement était de 61,9 % chez les patients ayant reçu Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine, et de 63,0 % chez les patients ayant reçu le liraglutide à 1,8 mg une fois par jour. Dans l'ensemble, les trois effets indésirables liés au traitement le plus souvent signalés pendant toute la durée du traitement, jusqu'à la 26^e semaine, étaient les nausées, la diarrhée et les céphalées.

Le taux de patients ayant abandonné l'étude ou le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables a été de 6,0 % dans le groupe traité par Trulicity ainsi que dans le groupe traité par le liraglutide. Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents ayant mené à

l'abandon du traitement et/ou de l'étude ont été les nausées (Trulicity, 1,7 %; liraglutide, 1,7 %) et la diarrhée (Trulicity, 0,7 %; liraglutide, 1,3 %).

Au total, 16 patients (2,7 %) [Trulicity, 5 (1,7 %) et liraglutide, 11 (3,7 %)] ont présenté ≥ 1 effet indésirable grave jusqu'à la 26^e semaine.

En association avec l'insuline basale avec ou sans metformine :

Dans l'étude GBDI de 28 semaines portant sur le traitement d'association par Trulicity et l'insuline basale à une dose ajustée avec ou sans metformine, en comparaison avec l'association placebo et insuline basale à une dose ajustée avec ou sans metformine, le taux d'effets indésirables liés au traitement était de 64,0 % chez les patients ayant reçu Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine, et de 50,0 % chez les patients ayant reçu le placebo une fois par semaine. Les trois effets indésirables liés au traitement le plus souvent signalés dans le groupe Trulicity pendant toute la durée du traitement, jusqu'à la 28^e semaine, étaient les nausées (12,0 %), la diarrhée (11,3 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (7,3 %).

Le taux de patients ayant abandonné l'étude en raison d'effets indésirables a été de 4,0 % dans le groupe traité par Trulicity et de 1,3 % dans le groupe recevant le placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents ayant mené à l'abandon de l'étude ont été la diarrhée (Trulicity, 1,3 %; placebo, 0,0 %), une gêne abdominale (Trulicity, 0,7 %; placebo, 0,0 %), la gastrite (Trulicity, 0,7 %; placebo, 0,0 %), les vomissements (Trulicity, 0,7 %; placebo, 0,0 %) et les nausées (Trulicity, 0,0 %; placebo, 0,7 %).

Au total, 16 patients sur 300 (Trulicity, 9 sur 150 [6,0 %]; placebo, 7 sur 150 [4,7 %]) ont présenté ≥ 1 effet indésirable grave jusqu'à la 28^e semaine.

En association avec l'insuline prandiale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique :

Dans l'étude GBDX de 52 semaines portant sur le traitement d'association par Trulicity et l'insuline lispro à une dose ajustée, en comparaison avec l'association insuline glargine à une dose ajustée et insuline lispro à une dose ajustée, chez des patients souffrant de néphropathie chronique modérée ou sévère (DFGe < 60 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²), le taux d'effets indésirables liés au traitement était de 88,4 % chez les patients ayant reçu Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine, de 89,6 % chez les patients ayant reçu Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine et de 81,4 % chez les patients ayant reçu chaque jour de l'insuline glargine à une dose ajustée. Les effets indésirables liés au traitement le plus souvent signalés pendant toute la durée du traitement, jusqu'à la semaine 52, étaient l'augmentation du taux sanguin de créatinine (40,3 %), la diarrhée (13,4 %), les nausées (12,8 %) et la diminution du débit de filtration glomérulaire (10,4 %).

Le taux de patients ayant abandonné l'étude ou le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables a été de 10,0 % dans le groupe traité par Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine, de 12,5 % dans le groupe traité par Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine et de 6,2 % dans le groupe recevant chaque jour de l'insuline glargine à une dose ajustée. Les trois effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents ayant mené à l'abandon du traitement et/ou de l'étude ont été la diarrhée (Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine : 1,1 %; Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine : 2,6 %; insuline glargine à une dose ajustée : 0 %), les nausées (Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine : 0,5 %; Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine : 1,6 %; insuline glargine à une dose ajustée : 0 %) et les vomissements (Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine : 0,5 %; Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine : 1,6 %; insuline glargine à une dose ajustée : 0 %).

Au total, 135 patients (23,4 %) [Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine : 45 (23,7 %); Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine : 38 (19,8 %); insuline glargine à une dose ajustée : 52 (26,8 %)] ont présenté ≥ 1 effet indésirable grave entre le départ et la semaine 52.

En association avec des inhibiteurs du SGLT2, avec ou sans metformine :

Dans l'étude GBGE de 24 semaines portant sur Trulicity comparativement à un placebo, tous deux administrés en traitement d'appoint à un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) avec ou sans metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour), le taux d'effets indésirables liés au traitement était de 58,9 % chez les patients ayant reçu Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine, de 66,9 % chez les patients ayant reçu Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine et de 57,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les effets indésirables liés au traitement le plus souvent signalés pendant toute la durée du traitement, jusqu'à la semaine 24, étaient la dorsalgie (8,3 %), les nausées (7,8 %), l'infection virale des voies respiratoires supérieures (6,6 %), la diarrhée (6,1 %) et les céphalées (6,1 %).

Le taux de patients ayant abandonné l'étude ou le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables a été de 0,7 % dans le groupe traité par Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine, de 4,9 % dans le groupe traité par Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine et de 0,7 % dans le groupe recevant le placebo. Cinq patients du groupe traité par Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine ont abandonné l'étude ou le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux (nausées : 2 patients; douleur abdominale : 2 patients; distension abdominale : 1 patient).

Au total, 14 patients (3,3 %) ayant reçu le médicament à l'étude (Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine : 4 [2,8 %]; Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine : 5 [3,5 %]; placebo : 5 [3,6 %]) ont présenté ≥ 1 effet indésirable grave entre le départ et la semaine 24. Un patient aléatoirement assigné à Trulicity à 0,75 mg a présenté un effet indésirable grave, mais n'a jamais reçu le médicament à l'étude.

En association avec des antihyperglycémiants oraux, avec ou sans insuline :

Dans l'étude GBDJ (REWIND), étude à long terme (durée médiane du suivi de 5,4 ans; durée médiane du traitement de 5,2 ans) portant sur les événements cardiovasculaires (CV) avec Trulicity comparativement à un placebo, tous deux en appoint au traitement de référence, le taux d'effets indésirables liés au traitement était de 92,4 % chez les patients qui ont reçu Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine et de 91,6 % chez les patients qui ont reçu le placebo une fois par semaine. Les trois effets indésirables liés au traitement le plus souvent signalés dans le groupe Trulicity étaient les nausées (14,9 %), la diarrhée (13,6 %) et l'infection des voies urinaires (12,0 %).

Le taux de patients ayant abandonné définitivement la prise du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables a été de 9,1 % dans le groupe Trulicity et de 6,3 % dans le groupe placebo. La différence est principalement attribuable à la fréquence élevée d'effets indésirables de nature gastro-intestinale ayant mené à l'abandon du médicament à l'étude dans le groupe Trulicity. Les effets indésirables gastro-intestinaux ayant le plus souvent mené à l'abandon de la prise du médicament à l'étude ont été les nausées (Trulicity, 1,3 %; placebo, 1,0 %), la diarrhée (Trulicity, 0,7 %; placebo, 0,2 %), les vomissements (Trulicity, 0,6 %; placebo, 0,1 %) et la dyspepsie (Trulicity, 0,2 %; placebo, 0,0 %).

Au total, 4 053 patients (Trulicity, 1 997 [40,4 %]; placebo, 2 056 [41,5 %]) ont présenté ≥ 1 effet indésirable grave.

Étude ayant porté sur les doses de 1,5 mg, de 3,0 mg et de 4,5 mg en association avec la metformine :

Dans l'étude GBGL, une étude à double insu en groupes parallèles de 52 semaines, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg ou à 4,5 mg une fois par semaine, comme traitement d'appoint à la metformine. Les taux d'effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST) jusqu'à la semaine 52 étaient de 62,1 %, 62,3 % et 66,4 %, respectivement. Les trois EIST le plus fréquemment signalés dans l'ensemble étaient les nausées, la diarrhée et les vomissements. La fréquence des nausées était de 14,2 %, 16,1 % et 17,3 % chez les patients qui ont reçu Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg et à 4,5 mg, respectivement. La fréquence de la diarrhée était de 7,7 %, 12,0 % et 11,6 %; et celle des vomissements était de 6,4 %, 9,1 % et 10,1 %, chez les patients qui ont reçu Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg et à 4,5 mg, respectivement.

Les taux de patients qui ont abandonné définitivement le traitement par Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg et à 4,5 mg une fois par semaine en raison d'effets indésirables étaient de 6,0 %, 7,0 % et 8,5 %, respectivement. Les taux d'abandon du traitement par Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg et à 4,5 mg en raison des nausées étaient de 1,3 %, 1,3 % et 1,5 %, respectivement. Les taux d'abandon du traitement par Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg et à 4,5 mg en raison de la diarrhée étaient de 0,2 %, 1,0 % et 1,0 %, respectivement. Les taux d'abandon du traitement par Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg et à 4,5 mg en raison des vomissements étaient de 0 %, 0,8 % et 1,3 %, respectivement.

Au total 131 patients, Trulicity à 1,5 mg [51 (8,3 %) patients], à 3 mg [42 (6,8 %) patients] et à 4,5 mg [38 (6,2 %) patients]) ont présenté au moins un effet indésirable grave jusqu'à la semaine 52.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Trulicity à 3 mg et à 4,5 mg en association avec des médicaments antidiabétiques autres que la metformine.

Cardiovasculaire

Augmentation de la fréquence cardiaque

Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg a été associé à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)].

Des cas de tachycardie sinusale ont été signalés comme effet indésirable chez 3,0 %, 2,8 % et 5,6 % des patients recevant le placebo, Trulicity à 0,75 mg et Trulicity à 1,5 mg, respectivement. La persistance d'une tachycardie sinusale (signalée à 2 visites ou plus) a été observée chez 0,2 %, 0,4 % et 1,6 % des patients recevant le placebo, Trulicity à 0,75 mg et Trulicity à 1,5 mg, respectivement. Des épisodes de tachycardie sinusale associés à une augmentation concomitante de la fréquence cardiaque \geq 15 bpm, par rapport au début du traitement, ont été signalés chez 0,7 %, 1,3 % et 2,2 % des patients recevant le placebo, Trulicity à 0,75 mg et Trulicity à 1,5 mg, respectivement.

Dans l'essai clinique mené auprès de patients traités par Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg ou à 4,5 mg une fois par semaine pendant 52 semaines, une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 1 à 4 bpm a été observée. Des épisodes de tachycardie sinusale associés à une augmentation concomitante de la fréquence cardiaque $>$ 15 bpm par rapport au début de l'étude ont été signalés chez 4,1 %, 4,4 % et 4,9 % des patients traités par Trulicity à 1,5 mg, Trulicity à 3 mg et Trulicity à 4,5 mg, respectivement.

Bloc AV de premier degré/allongement de l'intervalle PR

Des allongements moyens de l'intervalle PR de 2 à 3 millisecondes par rapport aux valeurs initiales ont été observés chez les patients traités par Trulicity, contrairement à une diminution moyenne de 0,9 milliseconde chez les patients recevant le placebo. Des effets indésirables de bloc AV de premier degré sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par Trulicity que chez ceux recevant le placebo (0,9 %, 1,7 % et 2,3 % pour le placebo, Trulicity à 0,75 mg et Trulicity à 1,5 mg, respectivement). Des allongements de l'intervalle PR d'au moins 220 millisecondes ont été observés sur des électrocardiogrammes chez 0,7 %, 2,5 % et 3,2 % des patients recevant le placebo, Trulicity à 0,75 mg et Trulicity à 1,5 mg, respectivement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Dans l'essai clinique mené auprès de patients traités par Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg ou à 4,5 mg une fois par semaine pendant 52 semaines, l'effet indésirable de bloc AV de premier degré est survenu chez 1,2 %, 3,8 % et 1,7 % des patients, respectivement. Des allongements de l'intervalle PR d'au moins 220 millisecondes ont été observés sur des électrocardiogrammes chez 3,1 %, 6,7 % et 2,9 % des patients traités par Trulicity à 1,5 mg, Trulicity à 3 mg et Trulicity à 4,5 mg, respectivement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Effets gastro-intestinaux (GI)

Dans les études d'une durée atteignant 104 semaines, des effets indésirables gastro-intestinaux ont été signalés chez 34,5 % et 43,9 % des patients traités par Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg, respectivement. Les effets ayant été signalés le plus fréquemment étaient les nausées (0,75 mg : 12,9 %; 1,5 mg : 21,2 %), les vomissements (0,75 mg : 6,8 %; 1,5 mg : 11,5 %) et la diarrhée (0,75 mg : 10,7 %; 1,5 mg : 13,7 %).

Dans la proportion de patients ayant présenté des nausées, cet effet s'est révélé dépendant de la dose et s'est manifesté le plus souvent au cours des deux premières semaines, d'après une analyse à certaines périodes de l'étude. La prévalence s'est stabilisée au fil du temps après environ six à huit semaines (3 % pour 0,75 mg et 6 % pour 1,5 mg) [voir la figure 1].

Pendant toute la durée du traitement, les taux d'abandon signalés en raison des nausées, de la diarrhée et des vomissements étaient de 1,0 %, de 0,5 % et de 0,4 %, respectivement, dans le groupe traité par Trulicity à 0,75 mg, et de 1,9 %, de 0,6 % et de 0,6 %, respectivement, dans le groupe traité par Trulicity à 1,5 mg; ces effets ont été généralement signalés dans les 4 à 6 premières semaines des essais.

Dans une étude de 52 semaines portant sur Trulicity à 1,5 mg, Trulicity à 3 mg et Trulicity à 4,5 mg comme traitement d'appoint à la metformine, au cours de laquelle les doses de médicament à l'étude ont été augmentées toutes les 4 semaines à partir d'une dose initiale de 0,75 mg, des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés chez 27,8 %, 33,9 % et 35,7 % des patients traités par Trulicity à 1,5 mg, Trulicity à 3 mg et Trulicity à 4,5 mg, respectivement. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment étaient les nausées (14,2 % pour 1,5 mg, 16,1 % pour 3 mg et 17,3 % pour 4,5 mg), la diarrhée (7,7 % pour 1,5 mg, 12,0 % pour 3 mg et 11,6 % pour 4,5 mg) ainsi que les vomissements (6,4 % pour 1,5 mg, 9,1 % pour 3 mg et 10,1 % pour 4,5 mg).

La fréquence des nausées a augmenté dans tous les groupes de traitement au cours des 8 premières semaines de l'étude puis, une fois la dose finale assignée atteinte, la fréquence a diminué avec le temps.

Lors de l'étude GBDJ (REWIND), le taux de cholélithiase était de 0,62 pour 100 patients-années au sein du groupe traité par Trulicity et de 0,56 pour 100 patients-années dans le groupe placebo, après correction pour tenir compte d'une cholécystectomie antérieure. Des épisodes graves de cholécystite aiguë ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par Trulicity et chez 0,3 % des patients qui recevaient le placebo.

D'après les données groupées d'essais contrôlés par placebo, les effets indésirables gastro-intestinaux ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par Trulicity que chez ceux recevant le placebo (placebo : 21,3 %, 0,75 mg : 31,6 %, 1,5 mg : 41,0 %). Les investigateurs ont classé les effets indésirables gastro-intestinaux survenant dans les groupes traités par Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg comme « légers » chez 58 % et 48 % des cas, respectivement, « modérés » chez 35 % et 42 % des cas, respectivement, ou « sévères » chez 7 % et 11 % des cas, respectivement. Plus de patients des groupes recevant Trulicity à 0,75 mg (1,3 %) et à 1,5 mg (3,5 %) que dans le groupe placebo (0,2 %) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

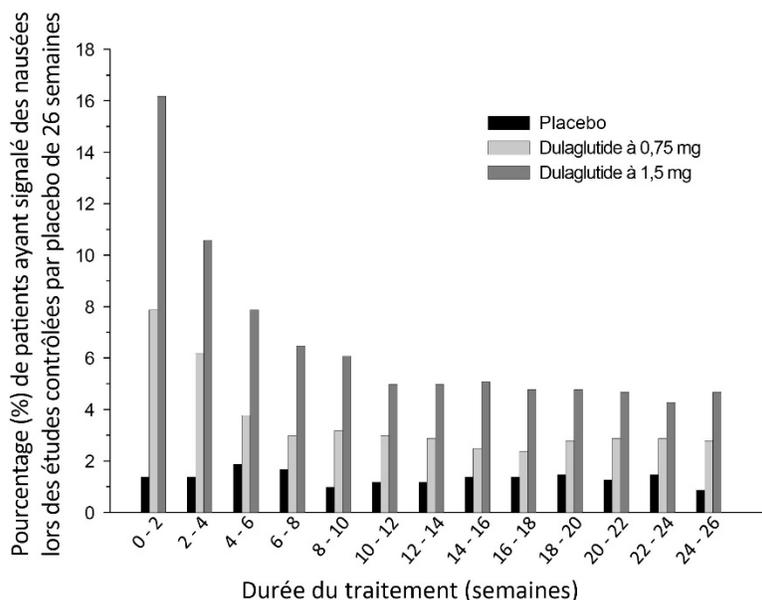


Figure 1 – Prévalence des symptômes de nausées

Pancréatite

Dans des études de phases 2 et 3 évaluant le traitement par Trulicity à 0,75 mg ou Trulicity à 1,5 mg, neuf patients (placebo : 0,1 % [1 sur 703]; sitagliptine : 0,7 % [3 sur 439]; Trulicity : 0,1 % [5 sur 4 006]), ont présenté une pancréatite confirmée par un comité d'évaluation indépendant. Six de ces patients souffraient d'une pancréatite aiguë, deux, d'une pancréatite chronique et un, d'une pancréatite de type inconnu.

Dans une étude clinique évaluant le traitement par Trulicity à 1,5 mg, Trulicity à 3 mg ou Trulicity à 4,5 mg une fois par semaine, des cas de pancréatite aiguë ont été signalés chez un patient exposé à Trulicity à 1,5 mg (0,2 %), chez 2 patients exposés à Trulicity à 3 mg (0,3 %), et chez 3 patients exposés à Trulicity à 4,5 mg (0,5 %). Selon l'analyse, tous ces patients souffraient d'une pancréatite aiguë.

Réactions au point d'injection

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, des réactions indésirables au point d'injection ont été signalées chez 38 patients (1,7 %) traités par Trulicity comparativement à 6 patients (0,9 %) du groupe placebo. La présence d'un hématome au point d'injection était la réaction la plus fréquemment signalée tant dans le groupe placebo (3 patients; 0,4 %) que dans tous les groupes de traitement par Trulicity (17 patients; 0,8 %). La douleur au point d'injection (6 patients; 0,3 %) et l'érythème (4 patients; 0,2 %) n'ont été signalés que dans le groupe traité par Trulicity. Deux patients traités par Trulicity ont abandonné le médicament à l'étude en raison d'une réaction au point d'injection.

Dans les études d'une durée atteignant 104 semaines, 1,9 % des patients des groupes traités par Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg ont signalé des réactions au point d'injection. De nouveau, l'hématome au point d'injection (terme privilégié) était l'effet le plus souvent signalé (Trulicity à 0,75 mg : 15 patients; 0,9 % et Trulicity à 1,5 mg : 10 patients; 0,6 %). Un patient de ce groupe a abandonné le médicament à l'étude en raison d'une réaction au point d'injection.

Dans l'ensemble des essais cliniques d'une durée allant de 26 à 104 semaines, des réactions indésirables au point d'injection potentiellement à médiation immunitaire (p. ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,5 % et 0,7 % des patients recevant Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg, respectivement.

Immunogénicité

Dans quatre études cliniques de phase 2 et cinq de phase 3, la formation d'anticorps anti-médicament dirigés contre le dulaglutide a été observée chez 64 patients (1,6 %) traités par Trulicity, dont aucun n'a signalé de réaction d'hypersensibilité générale. Chez les patients ayant produit des anticorps dirigés contre le dulaglutide en cours de traitement, la fréquence de réactions indésirables au point d'injection à médiation immunitaire a été significativement supérieure (3,1 %; 2 patients sur 64) à celle des patients n'ayant pas développé d'anticorps anti-dulaglutide en cours de traitement (0,5 %; 18 patients sur 3 843). Des 64 patients traités par Trulicity ayant développé des anticorps anti-dulaglutide, 34 (0,9 % de l'ensemble de la population) présentaient des anticorps neutralisants anti-dulaglutide et 36 (0,9 % de l'ensemble de la population) ont développé des anticorps dirigés contre le GLP-1 endogène.

Hypersensibilité

Dans les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité générale (p. ex., urticaire sévère, éruptions cutanées générales, œdème du visage, gonflement des lèvres) ont été signalées chez 0,5 % des patients recevant Trulicity.

Hypoglycémie

Les tableaux 3 et 4 présentent un résumé des épisodes d'hypoglycémie totaux, des épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés et des épisodes d'hypoglycémie sévère survenus dans l'ensemble des études de phase 3 portant sur la maîtrise de la glycémie.

Tableau 3 – Résumé par étude de la fréquence (%) et du taux (épisodes/patient/année) des épisodes d'hypoglycémie totaux, des épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés et des épisodes d'hypoglycémie sévère chez les patients traités par Trulicity à 0,75 mg et Trulicity à 1,5 mg, ainsi que par des agents de comparaison dans le cadre d'études de phase 3

	Pourcentage de patients [taux]		
Monothérapie (Étude GBDC¹, 52 semaines)	MET (N = 268)	Trulicity à 0,75 mg (N = 270)	Trulicity à 1,5 mg (N = 269)
Épisodes totaux	12,7 [0,28]	11,1 [0,47]	12,3 [0,89]
Épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés	4,9 [0,09]	5,9 [0,15]	6,3 [0,62]
Épisodes d'hypoglycémie sévère	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
Traitement d'association avec MET (Étude GBCF, période de 26 semaines contrôlée par placebo)	Placebo (N = 177)	Trulicity à 0,75 mg (N = 302)	Trulicity à 1,5 mg (N = 304)
Épisodes totaux	1,1 [0,08]	4,0 [0,18]	7,9 [0,39]
Épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés	1,1 [0,08]	2,6 [0,13]	5,6 [0,26]
Épisodes d'hypoglycémie sévère	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
Traitement d'association avec MET (Étude GBCF, 104 semaines)	Sitagliptine (N = 315)	Trulicity à 0,75 mg (N = 302)	Trulicity à 1,5 mg (N = 304)
Épisodes totaux	8,6 [0,20]	8,6 [0,21]	12,8 [0,26]
Épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés	5,7 [0,17]	6,3 [0,18]	10,9 [0,19]
Épisodes d'hypoglycémie sévère	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
Traitement d'association avec MET + SU (Étude GBDB, 78 semaines)	Insuline glargine (N = 262)	Trulicity à 0,75 mg (N = 272)	Trulicity à 1,5 mg (N = 273)
Épisodes totaux	71,4 [6,90]	56,6 [4,18]	58,6 [4,27]
Épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés	51,1 [3,02]	39,0 [1,67]	40,3 [1,67]
Épisodes d'hypoglycémie sévère	0,8 [0,01]	0 [0,0]	0,7 [0,01]
Traitement d'association avec iSGLT2 ± MET (Étude GBCE, 24 semaines)	Placebo (N = 140)	Trulicity à 0,75 mg (N = 141)	Trulicity à 1,5 mg (N = 142)
Épisodes totaux	2,9 [0,21]	3,5 [0,26]	3,5 [0,31]
Épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés	2,1 [0,12]	2,1 [0,16]	1,4 [0,16]
Épisodes d'hypoglycémie sévère	0 [0,0]	0,7 [0,02]	0 [0,0]
Traitement d'association avec insuline lispro ± MET (Étude GBDD, 52 semaines)	Insuline glargine (N = 296)	Trulicity à 0,75 mg (N = 293)	Trulicity à 1,5 mg (N = 295)
Épisodes totaux	89,9 [57,17]	90,1 [48,38]	86,1 [41,74]
Épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés	83,4 [40,95]	85,3 [35,66]	80,0 [31,06]
Épisodes d'hypoglycémie sévère	5,1 [0,09]	2,4 [0,05]	3,4 [0,06]

	Pourcentage de patients [taux]		
Traitement d'association avec insuline lispro (Étude GBDX, patients souffrant de néphropathie chronique modérée ou sévère; 52 semaines)	Insuline glargine (N = 194)	Trulicity à 0,75 mg (N = 189)	Trulicity à 1,5 mg (N = 190)
Épisodes totaux	74,7 [14,36]	59,8 [7,59]	50,0 [5,82]
Épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés	63,4 [9,62]	48,1 [4,34]	40,5 [4,44]
Épisodes d'hypoglycémie sévère	6,7 [0,09]	2,6 [0,03]	0 [0]
Traitement d'association avec insuline glargine (Étude GBDI, insuline basale) à une dose ajustée ± MET (28 semaines)	Placebo (N = 150)	N.D.	Trulicity à 1,5 mg (N = 150)
Épisodes totaux	50,7 [8,6]		54,7 [7,7]
Épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés	30,0 [4,4]		35,3 [3,4]
Épisodes d'hypoglycémie sévère	0,0 [0,0]		0,7 [0,0]
Monothérapie ou traitement d'association avec d'autres agents antihyperglycémiants (Étude GBDJ, REWIND [essai sur les issues cardiovasculaires])	Placebo (N = 4 952)	N.D.	Trulicity à 1,5 mg (N = 4 949)
Épisodes d'hypoglycémie sévère	1,5 [0,29] ²		1,3 [0,25] ²

Résumé par étude des épisodes d'hypoglycémie totaux (épisodes d'hypoglycémie symptomatique ou non marqués par une glycémie inférieure ou égale à 3,9 mmol/L; épisodes d'hypoglycémie symptomatique sans mesure de la glycémie; épisodes d'hypoglycémie sévère), des épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés (épisodes s'accompagnant de symptômes et marqués par une glycémie inférieure ou égale à 3,9 mmol/L) et des épisodes d'hypoglycémie sévère (épisodes nécessitant l'aide d'une autre personne pour l'administration active de glucides ou de glucagon, ou l'application d'autres mesures de réanimation), excluant dans tous les cas les visites suivant la prise d'un traitement de secours chez les patients traités par Trulicity et des agents de comparaison dans le cadre d'études de phase 3.

¹ Voir 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude pour obtenir le résumé de la méthodologie de l'étude.

² Patients présentant des épisodes/100 patients-années.

Abréviations : MET = metformine; N = nombre total de patients dans le groupe de traitement précisé; ISGLT2 = inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; SU = sulfonylurée.

Tableau 4 – Résumé des épisodes d'hypoglycémie totaux, des épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés et des épisodes d'hypoglycémie sévère chez les patients traités par Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg et à 4,5 mg

	Pourcentage de patients [taux]		
En association avec la MET (52 semaines)	Trulicity à 1,5 mg (N = 612)	Trulicity à 3 mg (N = 616)	Trulicity à 4,5 mg (N = 614)
Épisodes totaux	7,0 [0,20]	5,4 [0,21]	6,0 [0,20]
Épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés	3,1 [0,08]	2,4 [0,06]	3,1 [0,08]
Épisodes d'hypoglycémie sévère	0,2 [0,00]	0,0 [0,00]	0,2 [0,00]

Résumé par étude des épisodes d'hypoglycémie totaux (épisodes d'hypoglycémie symptomatique ou non marqués par une glycémie inférieure ou égale à 3,9 mmol/L; épisodes d'hypoglycémie symptomatique sans mesure de la glycémie; épisodes d'hypoglycémie sévère), des épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés (épisodes

s'accompagnant de symptômes et marqués par une glycémie inférieure ou égale à 3,9 mmol/L) et des épisodes d'hypoglycémie sévère (épisodes nécessitant l'aide d'une autre personne pour l'administration active de glucides ou de glucagon, ou l'application d'autres mesures de réanimation), excluant dans tous les cas les visites suivant la prise d'un traitement de secours dans le cadre de l'étude GBGL.

Le taux représente le calcul du nombre d'épisodes d'hypoglycémie divisé par le nombre total de patients-années d'exposition.

Abréviations : MET = metformine; N = nombre total de patients dans le groupe de traitement précisé.

Cancers et cancer de la thyroïde

Dans le cadre d'études de phases 2 et 3, un cas de carcinome médullaire de la thyroïde a été signalé chez un patient traité par Trulicity. Ce patient présentait des taux de calcitonine d'environ 8 fois la limite supérieure de la normale (LSN) avant le traitement.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie, infarctus du myocarde.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges.

Troubles oculaires : conjonctivite, vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche, colite.

Troubles généraux et réactions au point d'injection : œdème.

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase, stéatose hépatique.

Troubles du système immunitaire : allergies saisonnières.

Infections et infestations : gastroentérite virale, pneumonie, infection dentaire, otite, infection des voies respiratoires inférieures, pied d'athlète, amygdalite.

Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : surdose accidentelle, contusion, excoriation, claquage musculaire.

Tests de laboratoire : taux sanguin accru de calcitonine, taux sanguin accru de créatinine phosphokinase, taux accru de gamma-glutamyltransférase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypertriglycémie, carence en vitamine D, hypokaliémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : ostéoporose.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont les kystes et les polypes) : carcinome basocellulaire.

Troubles du système nerveux : migraine, neuropathie diabétique, névralgie sciatique, dysgueusie, syncope.

Troubles rénaux et urinaires : protéinurie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, prurit, alopecie, hyperhidrose, dermatite de contact.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données d'hématologie, de chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Le dulaglutide a été associé à une augmentation du taux de lipase, du taux d'amylase pancréatique et du taux total d'amylase. Les patients traités par Trulicity ont présenté, par rapport aux valeurs initiales, une augmentation moyenne des taux de lipase et/ou d'amylase pancréatique de 14 à 20 %, comparativement à une augmentation moyenne allant jusqu'à 3 % chez les patients ayant reçu le placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

L'effet indésirable additionnel suivant a été rarement signalé après la commercialisation de Trulicity. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer avec justesse leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

- Réactions anaphylactiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'effet potentiel des médicaments administrés en concomitance sur la pharmacocinétique du dulaglutide et inversement a été étudié dans plusieurs études à dose unique et à doses multiples menées auprès de sujets en santé, de patients atteints de diabète de type 2 et de patients atteints d'hypertension.

Le dulaglutide entraîne un retard de la vidange gastrique et, par conséquent, a le potentiel d'influer sur l'absorption des médicaments oraux administrés en concomitance. Dans les études de pharmacologie clinique, le dulaglutide n'a pas modifié, à un degré cliniquement pertinent, l'absorption des médicaments administrés par voie orale qui ont été testés (comme décrit plus bas dans le tableau 5).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments qui sont énumérés dans le tableau ci-dessous ont été choisis en raison des cas rapportés dans des études sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	EC	Réduction de 36 % et de 50 % de la C_{max} de l'acétaminophène après l'administration d'une dose unique de 1 mg et de 3 mg de dulaglutide, respectivement. Aucune différence statistiquement significative au chapitre de l'ASC, de la C_{max} ou du t_{max} de l'acétaminophène n'a été observée.	Aucun ajustement posologique n'est requis étant donné que ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

Atorvastatine	EC	Diminution de la C_{max} et de l'ASC de l'atorvastatine et de l'o-hydroxyatorvastatine (principal métabolite) allant jusqu'à 70 % et à 21 %, respectivement. Augmentation de la $t_{1/2}$ de l'atorvastatine et de l'o-hydroxyatorvastatine de 17 % et de 41 %, respectivement, après l'administration concomitante du dulaglutide.	Aucun ajustement posologique n'est requis étant donné que ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.
Digoxine	EC	Diminution de la C_{max} de la digoxine dans une proportion atteignant 22 %, l'ASC et le t_{max} demeurant inchangés.	Aucun ajustement posologique n'est requis étant donné que ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.
Antihypertenseurs	EC	Retards de t_{max} statistiquement significatifs d'environ 1 heure pour le lisinopril et le métoprolol. Augmentation de l'ASC et de la C_{max} du métoprolol de 19 % et de 32 %, respectivement.	Aucun ajustement posologique n'est requis étant donné que ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

Warfarine	EC	Après l'administration concomitante de dulaglutide, l'exposition à la S-warfarine et à la R-warfarine, ainsi que la C_{max} de la R-warfarine n'ont pas été modifiées; la C_{max} de la S-warfarine a diminué de 22 %. Le temps de réponse selon le rapport international normalisé ($t_{RIN_{max}}$) a été retardé de 6 heures, ce qui correspond aux retards des t_{max} de la S-warfarine et de la R-warfarine de 4 et de 6 heures environ, respectivement.	Aucun ajustement posologique n'est requis étant donné que ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.
Contraceptifs oraux	EC	L'administration de dulaglutide a entraîné des réductions de la C_{max} de 26 % et de 13 % et des retards du t_{max} de 2 heures et de 0,3 heure pour la norelgestromine et l'éthinylestradiol, respectivement. Toutefois, l'ASC est demeurée inchangée.	Aucun ajustement posologique n'est requis étant donné que ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.
Metformine	EC	Augmentation dans une proportion atteignant 15 % et diminution de 12 % de l'ASC et de la C_{max} , respectivement, sans changement du t_{max} , après l'administration concomitante de dulaglutide. Ces changements sont conformes au ralentissement de la vidange gastrique associé au dulaglutide et se situent dans les limites de la variabilité pharmacocinétique de la metformine.	Aucun ajustement posologique n'est requis étant donné que ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

Sitagliptine	EC	<p>Après l'administration concomitante de deux doses consécutives de dulaglutide, l'ASC et la C_{max} de la sitagliptine ont diminué de 7,4 % et de 23,1 % environ, respectivement. Le t_{max} de la sitagliptine a augmenté d'environ 0,5 heure après l'administration concomitante du dulaglutide, comparativement à la prise de sitagliptine en monothérapie.</p> <p>La sitagliptine peut entraîner une inhibition de la DPP-4 atteignant 80 % pendant une période de 24 heures. L'administration concomitante de dulaglutide et de sitagliptine a augmenté l'exposition au dulaglutide et sa C_{max} de 38 % et de 27 % environ, respectivement, et le t_{max} médian a été prolongé d'environ 24 heures.</p>	Aucun ajustement posologique n'est requis étant donné que ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.
--------------	----	---	---

Abréviations : ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; C_{max} = concentration maximale; EC = essai clinique; IC = intervalle de confiance; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination; t_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale.

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque

Trulicity cause une augmentation de la fréquence cardiaque (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)). La prudence est de mise si Trulicity est administré en concomitance avec d'autres médicaments qui augmentent également la fréquence cardiaque, comme les médicaments ayant une activité sympathomimétique ou anticholinergique.

Médicaments qui causent un allongement de l'intervalle PR

Trulicity cause un allongement de l'intervalle PR (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)). Les effets sur l'intervalle PR de l'administration concomitante de Trulicity et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR (incluant, sans s'y limiter, les antiarythmiques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les bêtabloquants, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les analogues de la

somatostatine) n'ont pas été évalués. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de Trulicity et de ces médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été étudiées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Trulicity renferme du dulaglutide, un agoniste des récepteurs du GLP-1 humain à action prolongée présentant 90 % d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 (7-37) humain endogène. Le dulaglutide active le récepteur du GLP-1, un récepteur membranaire à la surface de la cellule couplé à l'adénylyl cyclase par la protéine G stimulatrice dans les cellules bêta du pancréas. Le dulaglutide augmente la concentration intracellulaire d'AMP cyclique (cAMP) dans les cellules bêta, ce qui entraîne la sécrétion d'insuline en présence d'une hyperglycémie. Cette sécrétion d'insuline s'estompe à mesure que la glycémie diminue et revient à la normale. Le dulaglutide réduit également la sécrétion de glucagon et ralentit la vidange gastrique.

Le GLP-1 (7-37) endogène a une demi-vie de 1,5 à 2 minutes en raison de sa dégradation par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et de la clairance rénale. Contrairement au GLP-1 endogène, le dulaglutide est stable et résiste à la dégradation métabolique par la DPP-4, et grâce à son profil pharmacocinétique chez l'humain, il peut être administré une fois par semaine. Le profil pharmacocinétique du dulaglutide résulte de la liaison de deux molécules d'un analogue du GLP-1 (7-37), modifiées au niveau de l'acide aminé 8, qui sont liées à une chaîne d'immunoglobuline humaine modifiée G4 (IgG4).

10.2 Pharmacodynamie

Trulicity réduit la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale chez les patients atteints de diabète de type 2, grâce aux effets décrits ci-dessous. On peut observer une réduction de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale après l'administration de la première dose de Trulicity.

Glycémie à jeun et glycémie postprandiale

Dans le cadre d'une étude pharmacologique menée chez des adultes atteints de diabète de type 2, le traitement hebdomadaire par Trulicity a entraîné, 3 jours après la première injection, une réduction par rapport aux valeurs initiales de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale mesurée 2 heures après un repas, comparativement au placebo (-1,42 et -3,30 mmol/L, respectivement); ces effets se sont maintenus après 6 semaines de traitement par la dose de 1,5 mg.

Sécrétion d'insuline de première et de deuxième phases

L'administration de Trulicity a entraîné une augmentation des réponses insuliniques de première et de deuxième phases chez les patients atteints de diabète de type 2, comparativement au placebo.

Sécrétion d'insuline glucodépendante

On a évalué l'effet de la dose de 1,5 mg de Trulicity à l'état d'équilibre sur la sécrétion d'insuline glucodépendante lors d'une étude avec repas d'épreuve chez des patients atteints de diabète de type 2, après 26 semaines. Chez ces patients, la réponse insulinique a augmenté d'une façon glucodépendante.

Sécrétion de glucagon

Trulicity a diminué la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline et en diminuant la sécrétion de glucagon. Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des patients atteints de diabète de type 2, Trulicity a réduit le taux de glucagon à jeun après 26 semaines. De plus, lors d'une étude avec repas d'épreuve, on a observé une diminution de l'ASC du taux postprandial de glucagon (de 0 à 3 heures après un repas) après 26 semaines de traitement par Trulicity.

Vidange gastrique

Trulicity ralentit la vidange gastrique. Le ralentissement est plus marqué après l'administration de la première dose, mais diminue avec les doses subséquentes.

Enzymes pancréatiques sériques

Trulicity est associé à une augmentation moyenne de 14 à 20 % des enzymes pancréatiques par rapport aux valeurs initiales (lipase ou amylase pancréatique) [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)]. Les résultats d'une série de mesures du taux d'enzymes pancréatiques prises lors d'essais de phases 2 et 3 n'ont pas permis de prédire la survenue d'une pancréatite aiguë. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du dulaglutide sur la repolarisation cardiaque a été évalué lors d'une étude approfondie de l'intervalle QTc. Le dulaglutide n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc aux doses de 4 et de 7 mg.

Fréquence cardiaque :

Dans les essais cliniques, le traitement par le dulaglutide a été associé à une augmentation de la fréquence cardiaque à toutes les doses (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Intervalle PR : Le dulaglutide a produit un allongement de l'intervalle PR sans qu'on observe d'effet lié à la dose pour les doses de 0,75 à 4,5 mg évaluées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Intervalle QTc : Durant le traitement par le dulaglutide à 4 mg, on a observé un raccourcissement de l'intervalle QTcP après 4 heures et de 24 à 168 heures après l'administration de la dose.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens liés aux doses hebdomadaires de 0,75 mg à 4,5 mg de dulaglutide chez les patients atteints de diabète de type 2 évalués à partir de la modélisation pharmacocinétique de population

Dose (mg)	C _{max,éé} (ng/mL)	ASC(0-168) _{éé} (ng.h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V2/F (L)	V3/F (L)
0,75 mg	39,7	5 580	40	Environ 5 jours	0,142	3,09	5,98
1,5 mg	79,6	11 200					
3,0 mg	159	22 300					
4,5 mg	238	33 400					

Abréviations : ASC (0-168)_{éé} = aire sous la courbe concentration-temps dans un intervalle de dosage à l'état d'équilibre; C_{max,éé} = concentration maximale à l'état d'équilibre; CL/F = clairance plasmatique apparente; t_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale; t_{1/2} = demi-vie d'élimination; V2/F = volume de distribution central apparent; V3 = volume de distribution périphérique apparent.

Après l'administration sous-cutanée de dulaglutide, le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre varie de 24 à 72 heures, avec un temps médian de 48 heures. Après le début de l'administration hebdomadaire de 0,75 mg ou de 1,5 mg de dulaglutide, le rapport d'accumulation a été d'environ 1,56 et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes après 2 à 4 semaines. La région d'administration de l'injection sous-cutanée (abdomen, partie supérieure du bras, cuisse) n'a pas eu d'effet significatif au plan clinique sur le degré d'exposition à la dose de 0,75 mg ou de 1,5 mg de dulaglutide.

Absorption :

La biodisponibilité absolue moyenne du dulaglutide après l'injection sous-cutanée d'une seule dose de 0,75 mg et de 1,5 mg a été de 65 % et de 47 %, respectivement. La biodisponibilité absolue du dulaglutide après l'injection sous-cutanée de doses de 3 mg et de 4,5 mg n'a pas fait l'objet d'une étude particulière. L'augmentation de la concentration de dulaglutide était approximativement 20 % moins élevée que l'augmentation proportionnelle à la dose observée dans l'intervalle allant de 0,75 mg à 4,5 mg.

Distribution :

Chez cette population, le volume de distribution apparent central moyen a été de 3,09 L et le volume de distribution apparent périphérique moyen, de 5,98 L. Le volume de distribution moyen après l'administration par voie intraveineuse d'une seule dose de 0,1 mg de dulaglutide chez des sujets en bonne santé a été d'environ 5,32 L (extrêmes : 3,6 et 7,3 L).

Métabolisme :

Le dulaglutide est probablement décomposé en ses acides aminés constituants par les voies cataboliques générales des protéines.

Élimination :

La clairance apparente moyenne du dulaglutide chez cette population a été de 0,142 L/h. La demi-vie d'élimination du dulaglutide a été d'environ 5 jours (extrêmes : 3,9 et 6,1 jours).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Santé Canada ne dispose pas d'études caractérisant la pharmacocinétique du dulaglutide chez les enfants.
- **Personnes âgées** : L'âge n'a eu aucun effet d'importance clinique sur les propriétés pharmacocinétiques du dulaglutide d'après la modélisation pharmacocinétique de population.
- **Sexe** : Le sexe n'a eu aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide d'après la modélisation pharmacocinétique de population.
- **Grossesse et allaitement** : Aucune étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide n'a été réalisée chez les femmes enceintes ou celles qui allaitent.
- **Origine ethnique** : L'origine ethnique n'a eu aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide d'après la modélisation pharmacocinétique de population.
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique d'une dose de 1,5 mg de dulaglutide a été évaluée chez des sujets atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance hépatique à divers stades (légère, modérée ou sévère) dans le cadre d'une étude de pharmacologie clinique. Ces sujets ont présenté une diminution statistiquement significative de l'exposition au dulaglutide, la C_{max} et l'ASC moyennes diminuant respectivement de 30 % et 33 % comparativement à celles des témoins en bonne santé. L'aggravation de l'insuffisance hépatique s'est accompagnée d'une augmentation générale du T_{max} du dulaglutide (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7.1 Populations particulières](#)).
- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique d'une dose de 1,5 mg de dulaglutide a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique pharmacologique et était généralement similaire chez les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale légère ou sévère ($ClCr < 30$ mL/min), y compris une néphropathie terminale (nécessitant une dialyse).
- **Poids corporel** : Les analyses pharmacocinétiques ont mis en évidence une relation inverse statistiquement significative entre le poids corporel et l'exposition au dulaglutide.

D'après un ensemble de données probantes tirées d'études pharmacologiques cliniques et d'analyses pharmacocinétiques populationnelles, les facteurs comme l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'insuffisance rénale (légère, modérée ou sévère), l'insuffisance hépatique (légère, modérée ou sévère) et le poids corporel n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du dulaglutide.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Trulicity doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, jusqu'à la date de péremption. Ne pas utiliser Trulicity après la date de péremption.

Ne pas congeler Trulicity. Ne pas utiliser Trulicity si la préparation a gelé.

Ne pas conserver au congélateur.

Trulicity doit être conservé à l'abri de la lumière.

Le stylo injecteur prérempli à usage unique peut être conservé à la température ambiante (moins de 30 °C) pendant une période maximale de 14 jours.

Le stylo injecteur prérempli Trulicity doit être jeté après usage dans un contenant résistant aux perforations.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Chaque stylo injecteur prérempli Trulicity est destiné à un usage unique seulement.

Le stylo injecteur Trulicity ne doit pas être utilisé s'il est endommagé.

La solution de Trulicity ne doit être utilisée que si elle est limpide, incolore et exempte de particules.

Si vous échappez le dispositif Trulicity sur une surface dure, ne l'utilisez pas.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : dulaglutide

Nom chimique :

USAN : dulaglutide

IUPAC :

Dimère de la protéine de fusion du [8-glycine, 22-acide glutamique, 36-glycine] peptide 1 apparenté au glucagon (7-37) [humain synthétique] liée à la protéine de fusion formée d'un peptide de liaison synthétique à 16 acides aminés et d'un fragment Fc synthétique de l'immunoglobuline G4 humaine

Dimère du [Gly⁸,Glu²²,Gly³⁶]-peptide 1 apparenté au glucagon humain (7-37)-peptidyltétraglycyl-L-séryltétraglycyl-L-séryltétraglycyl-L-séryl-L-alanyl-des-Lys²²⁹-[Pro¹⁰,Ala¹⁶,Ala¹⁷]-fragment CH₂-CH₃ de la chaîne lourde H du domaine constant de l'immunoglobuline γ 4 humaine, (55-55':58-58')-bis(disulfure)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₂₆₄₆H₄₀₄₄N₇₀₄O₈₃₆S₁₈ (non glycosylé)

62 561 Da (glycosylé, tous les résidus de cystéine liés par des ponts disulfures)

59 671 Da (non glycosylé, tous les résidus de cystéine liés par des ponts disulfures)

Formule de structure :

Le dulaglutide est produit sous forme d'une molécule à deux chaînes liées par des ponts disulfures (homodimère). La séquence d'acides aminés d'une seule chaîne polypeptidique est la suivante :

```
1      HGEFTFTSDV  SSYLEEQAAK  EFlAWLVKGG  GGGGSGGGG  SGGGSAESK
51     YGPPCPPCPA  PEAAGGPSVF  LFPPKPKDTL  MISRTPEVTC  VVVDVSQEDP
101    EVQFNWYVDG  VEVHNAKTKP  REEQFNSTYR  VVSVLTVLHQ  DWLNGKEYKC
151    KVSNGKLPSS  IEKTISKAKG  QPREPQVYTL  PPSQEEMTKN  QVSLTCLVKG
201    FYPSDIAVEW  ESNGQPENNY  KTTTPVLDS  GSFFLYSRLT  VDKSRWQEGN
251    VFSCSVMHEA  LHNHYTQKSL  SLSLG
```

Propriétés physicochimiques : solution limpide à légèrement opalescente, incolore ou légèrement brunâtre.

Caractéristiques du produit :

Le dulaglutide est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant. Trulicity est une solution stérile limpide et incolore.

14 ESSAIS CLINIQUES

Trulicity® (dulaglutide) a été étudié en monothérapie et en traitement d'association avec la metformine, la metformine et une sulfonylurée, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) avec ou sans metformine, l'insuline prandiale avec ou sans metformine et l'insuline basale avec ou sans metformine. Les données démographiques et les méthodologies de huit études de phase 3 contrôlées par placebo et/ou par médicament actif sont présentées au tableau 7.

Une étude a évalué des doses croissantes de Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg et à 4,5 mg, en association avec la metformine. Toutes les autres études cliniques ont évalué Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg sans doses croissantes; les patients recevaient une dose de 0,75 mg ou de 1,5 mg et maintenaient la même dose pour toute la durée des études.

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur la maîtrise de la glycémie et les effets cardiovasculaires

Nom de l'étude	Conception et durée de l'étude	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart-type), tranche	Sexe % (n)
Traitement d'association avec la metformine						
GBCF	Essai multicentrique de phase 2/3 de détermination de la dose, avec plan adaptatif et procédures d'analyse inférentielle, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, avec groupes parallèles, d'une durée de 104 semaines	Trulicity : 0,75 mg, 1,5 mg, par voie sous-cutanée, une fois par semaine Placebo : par voie orale, une fois par jour ou par voie sous-cutanée, une fois par semaine, pour une durée maximale de 26 semaines Sitagliptine : 100 mg, par voie orale, une fois par jour	Ajout du traitement assigné à une dose de metformine \geq 1 500 mg/jour	972 sujets répartis au hasard	54,3 ans (9,7) Extrêmes : 20 et 75 ans	Femmes : 51,9 % (504) Hommes : 48,1 % (468)
GBDE	Essai multicentrique de non-infériorité de phase 3 à répartition aléatoire et sans insu, avec comparateur actif et groupes parallèles, d'une durée de 26 semaines	Trulicity : 1,5 mg, par voie sous-cutanée, une fois par semaine Liraglutide : 1,8 mg, par voie sous-cutanée, une fois par jour	Ajout du traitement assigné à une dose de metformine \geq 1 500 mg/jour	599 sujets répartis au hasard	56,7 ans (9,6) Extrêmes : 19 et 80 ans	Femmes : 52 % (312) Hommes : 48 % (287)

Nom de l'étude	Conception et durée de l'étude	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart-type), tranche	Sexe % (n)
GBGL	Essai multicentrique de supériorité de phase 3 à répartition aléatoire et à double insu, avec comparateur actif et groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines	Trulicity : 3 mg, 4,5 mg, par voie sous-cutanée, une fois par semaine Trulicity : 1,5 mg, par voie sous-cutanée, une fois par semaine	Ajout du traitement assigné à une dose de metformine \geq 1 500 mg/jour	1 842 sujets répartis au hasard	57,1 ans (10,0) Extrêmes : 21 et 85 ans	Femmes : 48,8 % (898) Hommes : 51,2 % (944)
Traitement d'association avec la metformine et une sulfonylurée						
GBDB	Essai multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles, mené sans insu avec le comparateur actif et à double insu avec le dulaglutide, d'une durée de 78 semaines	Trulicity : 0,75 mg, 1,5 mg par voie sous-cutanée, une fois par semaine Insuline glargine : dose initiale de 10 UI, par voie sous-cutanée; ajustée ensuite pour atteindre la valeur cible, une fois par jour	Ajout du traitement assigné à la dose maximale tolérée de metformine (\geq 1 500 mg/jour) et de glimépiride (\geq 4 mg/jour)	810 sujets répartis au hasard	56,7 ans (9,5) Extrêmes : 27 et 87 ans	Femmes : 48,7 % (393) Hommes : 51,3 % (414)
Traitement d'association avec un iSGLT2, avec ou sans metformine						
GBGE	Essai multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire et à double insu, avec groupes parallèles, d'une durée de 24 semaines	Trulicity : 0,75 mg, 1,5 mg par voie sous-cutanée, une fois par semaine Placebo par voie sous-cutanée, une fois par semaine	Ajout du traitement assigné à un iSGLT2, avec ou sans metformine (\geq 1 500 mg/jour)	424 sujets répartis au hasard	57,3 ans (9,4) Extrêmes : 25 et 79 ans	Femmes : 49,9 % (211) Hommes : 50,1 % (212)
Traitement d'association avec l'insuline lispro, avec ou sans metformine						
GBDD	Essai multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire et sans insu, avec comparateur actif et groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines	Trulicity : 0,75 mg, 1,5 mg par voie sous-cutanée, une fois par semaine Insuline glargine : dose initiale égale à 50 % de la dose quotidienne totale d'insuline (DQT) prise avant la	Ajout du traitement assigné et de l'insuline lispro, trois fois par jour (dose quotidienne initiale : 50 % de la DQT, ajustée pour atteindre la valeur cible)	884 sujets répartis au hasard	59,4 ans (9,2) Extrêmes : 28 et 84 ans	Femmes : 46,5 % (411) Hommes : 53,5 % (473)

Nom de l'étude	Conception et durée de l'étude	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart-type), tranche	Sexe % (n)
		répartition aléatoire, par voie sous-cutanée, au coucher; ajustée ensuite pour atteindre la valeur cible	Abandon des traitements antérieurs par voie orale ou par l'insuline, à l'exception de la metformine			
Traitement d'association avec l'insuline lispro chez des patients souffrant de néphropathie chronique modérée ou sévère						
GBDX	Essai multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire et sans insu, avec comparateur actif et groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines	Trulicity : 0,75 mg, 1,5 mg par voie sous-cutanée, une fois par semaine Insuline glargine : par voie sous-cutanée, au coucher; ajustée pour atteindre la valeur cible	Ajout du traitement assigné à l'insuline lispro, trois fois par jour, avec dose ajustée pour atteindre la valeur cible Arrêt des médicaments oraux et du pramlintide reçus antérieurement	577 sujets répartis au hasard	64,6 ans (8,6) Extrêmes : 29 et 84 ans	Femmes : 47,7 % (275) Hommes : 52,3 % (301)
Traitement d'association avec l'insuline glargine, avec ou sans metformine						
GBDI	Essai multicentrique de phase 3 à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, avec groupes parallèles, d'une durée de 28 semaines	Trulicity : 1,5 mg, par voie sous-cutanée, une fois par semaine Placebo : par voie sous-cutanée, une fois par semaine	Ajout du traitement assigné à l'insuline glargine (insuline basale), avec ou sans metformine La dose d'insuline glargine (insuline basale) a été augmentée graduellement jusqu'à la dose cible dans les deux groupes de l'étude après une période de stabilisation initiale de 4 semaines	300 sujets répartis au hasard	60,4 ans (9,8) Extrêmes : 28 et 83 ans	Femmes : 42,3 % (127) Hommes : 57,7 % (173)

Nom de l'étude	Conception et durée de l'étude	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart-type), tranche	Sexe % (n)
Traitement d'association avec 0-2 agents antihyperglycémiant oraux avec ou sans insuline basale chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ou présentant de multiples facteurs de risque CV						
GBDJ (REWIND)	Étude sur les issues cardiovasculaires, multicentrique, multinationale, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo avec période de traitement reposant sur les épisodes Suivi d'une durée médiane de 5,4 ans	Trulicity : 1,5 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine + traitement de référence OU Placebo par voie sous-cutanée une fois par semaine + traitement de référence	0-2 agents anti-hyperglycémiant oraux avec ou sans insuline basale (traitement initial)	9 901 sujets répartis au hasard	66,2 ans (6,5) Extrêmes : 50 et 92 ans	Femmes : 46,3 % (4 589) Hommes : 53,7 % (5 312)

Abréviation : iSGLT2 = inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2.

Au total, 6 408 patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée ont été répartis au hasard dans huit études de phase 3 contrôlées par placebo et/ou un comparateur actif portant sur la maîtrise de la glycémie et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Trulicity (6 403 patients ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude). Parmi ces derniers, 1 599 (25,0 %) patients étaient âgés de 65 ans ou plus, et 206 (3,2 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. L'âge moyen global des patients était de 57 ans (extrêmes : 19 et 87 ans). Il y avait 51,1 % d'hommes et 48,9 % de femmes. Dans le cadre de ces études, la répartition des patients selon leur origine ethnique était la suivante : caucasienne, 76,9 %, asiatique, 7,8 %, afro-américaine, 5,6 % et autres origines ethniques, 9,7 %. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen global était de 33 kg/m² au début de l'étude et la durée du diabète était de 9,7 ans.

14.2 Résultats des études

Traitement d'association avec la metformine

Étude GBCF (AWARD-5) – Dans le cadre de cette étude à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 104 semaines, 972 patients ont été répartis au hasard, après la détermination de la dose, pour recevoir Trulicity (dulaglutide à 0,75 mg ou à 1,5 mg) une fois par semaine, le placebo ou 100 mg/jour de sitagliptine (après 26 semaines, les patients du groupe sous placebo ont reçu, à l'insu, 100 mg/jour de sitagliptine pour le reste de l'étude); tous ces agents étaient administrés en association avec la metformine. La répartition aléatoire a été réalisée après une phase préparatoire de 11 semaines comprenant une période d'ajustement posologique de la metformine suivie d'une période de stabilisation de la glycémie de six semaines. L'objectif principal de l'étude était de démontrer que la variation du taux initial d'HbA_{1c} associée à l'administration de Trulicity à 1,5 mg, une fois par semaine, n'était pas inférieure à celle de la sitagliptine après 52 semaines, avec une marge de non-infériorité de 0,25 %.

Le traitement par Trulicity une fois par semaine a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo (après 26 semaines) et à la sitagliptine (après 52 semaines) [tableau 8].

Tableau 8 – Résultats après 52 semaines pour Trulicity, le placebo et la sitagliptine, en association avec la metformine^a

	Période de 26 semaines contrôlée par placebo			Après 52 semaines		
	Trulicity		Placebo + MET	Trulicity		SITA 100 mg + MET
	0,75 mg + MET	1,5 mg + MET		0,75 mg + MET	1,5 mg + MET	
Population de patients (n) en intention de traiter	281	279	139	281	279	273
Taux d'HbA_{1c} (%) [moyenne]						
Taux initial d'HbA _{1c}	8,2	8,1	8,1	8,2	8,1	8,0
Variation par rapport aux valeurs initiales, moyenne ajustée ^b	-1,0	-1,2	0,1	-0,9	-1,1	-0,4
Différence par rapport au volet placebo + MET ^b (IC à 95 %)	-1,0 (-1,2, -0,9)	-1,2 (-1,4, -1,1)	-	-	-	-
Valeur <i>p</i> (supériorité) [†]	< 0,001	< 0,001	-	-	-	-
Différence par rapport au volet SITA + MET (moyenne ajustée) ^b (IC à 95 %)	-	-	-	-0,5 (-0,7, -0,3)	-0,7 (-0,9, -0,5)	-
Valeur <i>p</i> (supériorité) [†]	-	-	-	< 0,001	< 0,001	-
Valeur <i>p</i> (non-infériorité) [†]	-	-	-	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} < 7,0 %	-	-	-	49	59	33
Glycémie sérique à jeun (mmol/L) [moyenne]						
Valeurs initiales	-	-	-	9,65	9,62	9,48
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-	-	-	-1,64	-2,27	-0,80
Poids corporel (kg) [moyenne]						
Valeurs initiales	-	-	-	85,5	86,5	85,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-	-	-	-2,7	-3,1	-1,5

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; MET = metformine; SITA = sitagliptine.

^a Tous les patients en intention de traiter ont été répartis au hasard dans les groupes de traitement après la détermination de la dose. Après 52 semaines, 14 %, 19 % et 19 % des sujets répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 0,75 mg, Trulicity à 1,5 mg

et la sitagliptine, respectivement, avaient des données manquantes et c'est le dernier report en aval de la dernière observation qui a été utilisé pour l'analyse.

^b Moyenne des moindres carrés selon un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA), corrigée en fonction des valeurs initiales et du pays.

[†] Le risque général d'erreur de type I des comparaisons entre les traitements a été contrôlé par un processus de hiérarchisation des tests (*tree-gatekeeping strategy*).

Étude GBDE (AWARD-6) – Dans le cadre de cette étude d'une durée de 26 semaines, menée sans insu, 599 patients ont été répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine ou le liraglutide à 1,8 mg une fois par jour, tous deux en association avec la metformine. Les patients répartis au hasard dans le groupe liraglutide ont reçu une dose initiale de 0,6 mg une fois par jour pendant une semaine. La dose a ensuite été augmentée à 1,2 mg une fois par jour pendant une semaine, puis à 1,8 mg une fois par jour, pour le reste de l'étude. L'étude visait principalement à démontrer la non-infériorité de Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine par rapport au liraglutide à 1,8 mg une fois par jour, en association avec la metformine, relativement aux variations du taux d'HbA_{1c} entre le début de l'étude et la 26^e semaine, avec une marge de non-infériorité de 0,4 %.

Après 26 semaines, le traitement hebdomadaire par Trulicity à 1,5 mg s'est révélé non inférieur au traitement quotidien par le liraglutide à 1,8 mg (tableau 9).

Tableau 9 – Résultats d'une étude de 26 semaines comparant Trulicity et le liraglutide, en association avec la metformine^a

	Après 26 semaines	
	Trulicity à 1,5 mg	Liraglutide à 1,8 mg
Population de patients (n) en intention de traiter	299	300
Taux d'HbA_{1c} (%) [moyenne]		
Taux initial d'HbA _{1c}	8,1	8,1
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-1,4	-1,4
Différence par rapport au liraglutide ^b (IC à 95 %)	-0,1 (-0,2, 0,1)	-
Valeur <i>p</i> (non-infériorité)	< 0,001	
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} < 7,0 %	68	68
Glycémie sérique à jeun (mmol/L) [moyenne]		
Valeurs initiales	9,28	9,16
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-1,93	-1,90
Poids corporel (kg) [moyenne]		
Valeurs initiales	93,8	94,4
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,9	-3,6
Glycémie postprandiale (mmol/L) [moyenne]		
Valeurs initiales	10,65	10,58
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,56	-2,43

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance.

- ^a Population incluse dans l'analyse en intention de traiter excluant les données obtenues après l'administration de tout traitement de secours. Au cours de la période d'étude de 26 semaines, le pourcentage de patients ayant nécessité un traitement de secours pour rétablir l'équilibre glycémique a été de 0,3 % dans le groupe recevant Trulicity et de 1,0 % dans le groupe recevant le liraglutide.
- ^b Moyenne des moindres carrés provenant d'un modèle mixte de mesures répétées; les effets aléatoires comprenaient les valeurs initiales, le pays, le traitement, la visite, l'interaction entre le traitement et la visite et le patient.

Étude GBGL (AWARD-11) – Dans le cadre de cette étude à double insu avec groupes parallèles d'une durée de 52 semaines, 1 842 patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir Trulicity à 1,5 mg, Trulicity à 3 mg ou Trulicity à 4,5 mg une fois par semaine, dans tous les cas en association avec la metformine. Après la répartition aléatoire, tous les patients ont reçu des doses croissantes en commençant par Trulicity à 0,75 mg une fois par semaine. Les patients passaient à la dose supérieure suivante toutes les quatre semaines jusqu'à ce qu'ils atteignent la dose assignée pour l'étude (1,5 mg, 3 mg ou 4,5 mg). Les patients devaient continuer à recevoir la dose du médicament qui leur avait été attribué pour l'étude, et ce, pour toute la durée de cette dernière.

Le principal objectif de l'étude était de démontrer la supériorité de Trulicity à 4,5 mg une fois par semaine, de Trulicity à 3 mg une fois par semaine ou des deux doses, par rapport à Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine, sur le plan de la réduction du taux d'HbA_{1c} après 36 semaines par rapport au taux initial chez les patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'était pas adéquatement maîtrisée par la metformine.

À la 36^e semaine, le traitement par Trulicity à 4,5 mg a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel comparativement à Trulicity à 1,5 mg (tableau 10).

Tableau 10 – Résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal à la semaine 36 pour Trulicity à 3 mg et à 4,5 mg par rapport à Trulicity à 1,5 mg, en association avec la metformine

	Après 36 semaines		
	Trulicity		
	1,5 mg + MET	3 mg + MET	4,5 mg + MET
Population de patients (n) en intention de traiter^a	612	616	614
Taux d'HbA_{1c} (%) [moyenne]			
Taux initial d'HbA _{1c}	8,6	8,6	8,6
Variation par rapport aux valeurs initiales ^b	-1,5	-1,6	-1,8
Différence par rapport à la dose de 1,5 mg ^b (IC à 95 %)	--	-0,1 (-0,2, 0,0)	-0,2 (-0,4, -0,1) [†]
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} < 7,0 % ^c	50	56	62
Glycémie sérique à jeun (mmol/L) [moyenne]			
Valeurs initiales	10,3	10,2	10,2
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-2,5	-2,6	-2,8
Poids corporel (kg) [moyenne]			
Valeurs initiales	95,5	96,3	95,4

Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-3,0	-3,8	-4,6 [†]
--	------	------	-------------------

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; MET = metformine.

- ^a Au sein de la population en intention de traiter, à la semaine 36, il manquait les données sur le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité chez 7 %, 7 %, et 6 % des personnes traitées par Trulicity à 1,5 mg, à 3 mg et à 4,5 mg, respectivement.
- ^b Moyenne des moindres carrés corrigée en fonction des valeurs initiales et d'autres facteurs de stratification. Toutes les valeurs, y compris les données obtenues après un traitement de secours, ont été utilisées dans les analyses. La méthode d'imputation multiple, tenant compte des valeurs initiales et des valeurs à la semaine 36 au sein du groupe recevant la dose de 1,5 mg, a permis d'établir un modèle d'élimination de l'effet du traitement applicable aux patients chez qui des valeurs étaient manquantes à la 36^e semaine (taux d'HbA_{1c}, glycémie sérique à jeun et poids corporel).
- ^c Lorsque les données concernant le taux d'HbA_{1c} étaient manquantes à la semaine 36, les patients étaient considérés comme des sujets ne répondant pas au traitement.
- [†] $p < 0,001$ pour la supériorité par rapport à Trulicity à 1,5 mg. Le taux global d'erreur de type I a été contrôlé par une démarche de vérification d'hypothèses par tests graphiques.

Traitement d'association avec la metformine et une sulfonylurée

Étude GBDB (AWARD-2) – Dans le cadre de cette étude comparative d'une durée de 78 semaines menée sans insu (à double insu en ce qui concerne l'assignation de la dose de Trulicity), 807 patients ont été répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 0,75 mg ou à 1,5 mg une fois par semaine ou de l'insuline glargine une fois par jour, en association avec la metformine et le glimépiride aux doses maximales tolérées. La répartition aléatoire a été réalisée après une phase préparatoire de 10 semaines. Au cours des deux premières semaines de cette phase, les doses de metformine et de glimépiride ont été augmentées jusqu'à la dose maximale tolérée; les six à huit semaines suivantes ont permis de stabiliser la glycémie avant la répartition aléatoire. Les patients du groupe sous insuline glargine ont d'abord reçu une dose de 10 U une fois par jour. La dose d'insuline glargine a été ajustée deux fois par semaine durant les quatre premières semaines du traitement, selon les automesures de la glycémie à jeun, puis elle a été ajustée une fois par semaine jusqu'à la 8^e semaine de traitement de l'étude, au moyen d'un algorithme ayant une valeur cible de glycémie à jeun < 5,6 mmol/L. Après huit semaines, les patients ont poursuivi l'auto-ajustement de l'insuline glargine jusqu'à l'atteinte de la glycémie à jeun cible; la dose d'insuline glargine a également été revue et corrigée, au besoin, lors des visites subséquentes au bureau du médecin (semaines 14, 20, 26, 35, 44, 52, 65 et 78). La dose de glimépiride pouvait être réduite, ou le traitement interrompu, après la répartition aléatoire (à la discrétion de l'investigateur), en cas d'hypoglycémie persistante. L'étude visait principalement à démontrer la non-infériorité de Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine par rapport à l'insuline glargine (ajustée pour atteindre une glycémie à jeun cible < 5,6 mmol/L), en association avec la metformine et le glimépiride, relativement à la réduction du taux d'HbA_{1c} après 52 semaines de traitement, avec une marge de non-infériorité de 0,4 %. Seulement 23,5 % des patients sous insuline glargine ont atteint la valeur cible de glycémie à jeun. La dose de glimépiride a été réduite, ou le traitement interrompu, chez 28 %, 32 % et 29 % des patients recevant Trulicity à 0,75 mg, Trulicity à 1,5 mg et l'insuline glargine, respectivement.

Après 52 semaines, les traitements par Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg se sont révélés non inférieurs au traitement par l'insuline glargine en ce qui concerne la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au début de l'étude (tableau 11).

Tableau 11 – Résultats après 52 semaines pour Trulicity et l'insuline glargine, en association avec la metformine et une sulfonylurée^a

	Après 52 semaines		
	Trulicity		Insuline glargine + MET + GLIM
	0,75 mg + MET + GLIM	1,5 mg + MET + GLIM	
Population de patients (n) en intention de traiter	272	273	262
Taux d'HbA_{1c} (%) [moyenne]			
Taux initial d'HbA _{1c}	8,1	8,2	8,1
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-0,8	-1,1	-0,6
Différence par rapport au volet insuline glargine + MET/GLIM (moyenne ajustée) ^b (IC à 95 %)	-0,1 (-0,3, 0,0)	-0,5 (-0,6, -0,3)	-
Valeur <i>p</i> (non-infériorité) [†]	< 0,001	< 0,001	
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} < 7,0 %	37	53	31
Glycémie sérique à jeun (mmol/L) [moyenne]			
Valeurs initiales	8,96	9,16	9,08
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,87	-1,50	-1,76
Poids corporel (kg) [moyenne]			
Valeurs initiales	86,4	85,2	87,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-1,3	-1,9	1,4
Glycémie postprandiale (mmol/L) [moyenne]			
Valeurs initiales	10,54	10,68	10,45
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-1,64	-1,95	-1,60

Abréviations : GLIM = glimépiride; HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; MET = metformine.

^a Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'étude avant tout traitement de secours. Après 52 semaines, 15 %, 9 % et 11 % des sujets répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 0,75 mg, Trulicity à 1,5 mg et l'insuline glargine, respectivement, avaient des données manquantes ou recevaient un traitement de secours; l'analyse a été fondée sur le report de la dernière observation recueillie avant le traitement de secours ou avant qu'il ne manque de données.

^b Moyenne des moindres carrés selon un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA), corrigée en fonction des valeurs initiales et du pays.

[†] Le risque général d'erreur de type I des comparaisons entre les traitements a été contrôlé par un processus de hiérarchisation des tests (*tree-gatekeeping strategy*).

Traitement d'association avec un iSGLT2, avec ou sans metformine

Étude GBGE (AWARD-10) – Dans le cadre de cette étude à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines, 423 patients ont été répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 0,75 mg ou à 1,5 mg une fois par semaine ou un placebo, en association avec un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), avec (96 %) ou sans (4 %) metformine. Les iSGLT2 ont été utilisés conformément à leurs indications approuvées dans les

pays pertinents. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir Trulicity à 0,75 mg, Trulicity à 1,5 mg ou un placebo, et stratifiés en fonction du taux initial d'HbA_{1c} ($\leq 8,0$ % [64 mmol/mol], $> 8,0$ % [64 mmol/mol]), de la dose d'iSGLT2 (« faible » ou « élevée ») et de l'utilisation de metformine (« oui » ou « non »).

Le principal objectif de l'étude était de déterminer la supériorité de Trulicity à 0,75 mg ou à 1,5 mg une fois par semaine, comparativement au placebo, sur le plan de la réduction du taux d'HbA_{1c} après 24 semaines par rapport au taux initial, chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant une maîtrise glycémique insuffisante, objectivée par un taux d'HbA_{1c} de 7 à 9,5 %, dans le cadre d'un traitement d'association comprenant un iSGLT2, avec ou sans metformine.

Après 24 semaines de traitement, Trulicity, aux doses de 0,75 mg et de 1,5 mg, a produit une diminution plus marquée et statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} par rapport au taux initial comparativement au placebo, chacun en association avec un iSGLT2, avec ou sans metformine (tableau 12).

Tableau 12 – Résultats après 24 semaines pour Trulicity comparativement à un placebo, en traitement d'appoint à un iSGLT2, avec ou sans metformine^a

	Trulicity		Placebo + iSGLT2 ± MET
	0,75 mg + iSGLT2 ± MET	1,5 mg + iSGLT2 ± MET	
Population de patients (n) en intention de traiter	141	142	140
Taux d'HbA_{1c} (%) [moyenne]			
Taux initial d'HbA _{1c}	8,0	8,0	8,1
Variation par rapport aux valeurs initiales ^b	-1,2	-1,3	-0,5
Différence par rapport au placebo ^b (IC à 95 %)	-0,7 (-0,8, -0,5) ^{††}	-0,8 (-1,0, -0,6) ^{††}	-
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} < 7,0 % ^c	58 ^{††}	67 ^{††}	31
Glycémie sérique à jeun (mmol/L) [moyenne]			
Valeurs initiales	8,99	8,91	8,50
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-1,40	-1,67 ^{††}	-0,37
Poids corporel (kg) [moyenne]			
Valeurs initiales	91,1	92,9	90,5
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-2,8	-3,2 [†]	-2,3
Glycémie postprandiale (mmol/L) [moyenne]			
Valeurs initiales	10,34	10,16	10,36
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-1,94	-2,22	-0,92

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; MET = metformine; iSGLT2 = inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2.

- ^a Au sein de la population en intention de traiter, à la 24^e semaine, les résultats au regard du paramètre principal d'évaluation de l'efficacité étaient manquants chez 3,5 %, 5,6 % et 2,9 % des patients recevant Trulicity à 0,75 mg, Trulicity à 1,5 mg et le placebo, respectivement.
- ^b Moyenne des moindres carrés corrigée en fonction des valeurs initiales et d'autres facteurs de stratification. Toutes les valeurs, y compris les données obtenues après un traitement de secours, ont été utilisées dans les analyses. L'imputation multiple au placebo, tenant compte des valeurs initiales et des valeurs à la 24^e semaine au sein du groupe placebo, a permis d'établir un modèle d'élimination de l'effet du traitement applicable aux patients chez qui des valeurs étaient manquantes à la 24^e semaine (taux d'HbA_{1c}, glycémie à jeun, poids corporel et glycémie postprandiale).
- ^c Les patients chez qui les données sur les taux d'HbA_{1c} étaient manquantes à la 24^e semaine étaient considérés comme des sujets ne répondant pas au traitement.
- ^{††} $p < 0,001$, $† p < 0,05$ pour la supériorité de Trulicity comparativement au placebo. Le risque général d'erreur de type I a été contrôlé par un processus de tests graphiques.

Traitement d'association avec l'insuline lispro, avec ou sans metformine

Étude GBDD (AWARD-4) – Dans le cadre de cette étude comparative d'une durée de 52 semaines menée sans insu (à double insu en ce qui concerne l'assignation de la dose de Trulicity), 884 patients prenant de l'insuline à raison de 1 ou 2 injections par jour, seule ou avec un antihyperglycémiant oral, ont été recrutés. La répartition aléatoire a été réalisée après une phase préparatoire de neuf semaines. Au cours des deux premières semaines de cette phase, les patients ont continué leur insulinothérapie, mais pouvaient commencer à prendre de la metformine ou, s'ils en prenaient déjà, augmenter leur dose, à la discrétion de l'investigateur; les sept semaines suivantes ont permis de stabiliser la glycémie avant la répartition aléatoire. Au moment de la répartition aléatoire, les patients ont interrompu leur insulinothérapie existante pour recevoir Trulicity à 0,75 mg ou à 1,5 mg une fois par semaine ou de l'insuline glargine une fois par jour, en association avec de l'insuline prandiale lispro trois fois par jour, avec ou sans metformine. La dose d'insuline lispro a été ajustée dans les deux groupes, selon la glycémie préprandiale et la glycémie au coucher, et la dose d'insuline glargine a été ajustée selon une valeur cible de glycémie à jeun $< 5,6$ mmol/L. L'étude visait principalement à démontrer la non-infériorité de Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine par rapport à l'insuline glargine, en association avec de l'insuline prandiale lispro, relativement à la réduction du taux d'HbA_{1c} après 26 semaines de traitement, avec une marge de non-infériorité de 0,4 %. Seulement 35,8 % des patients sous insuline glargine ont atteint la valeur cible de glycémie à jeun.

Après 26 semaines, Trulicity à 1,5 mg s'est révélé non inférieur à l'insuline glargine relativement à la variation du taux d'HbA_{1c} initial. Trulicity à 0,75 mg s'est également révélé non inférieur à l'insuline glargine (tableau 13). La dose quotidienne totale moyenne d'insuline lispro après 26 semaines était de 67,8 unités, de 96,7 unités et de 93,2 unités dans les groupes sous insuline glargine, Trulicity à 0,75 mg et Trulicity à 1,5 mg, respectivement. Les différences observées dans les doses quotidiennes totales d'insuline lispro selon les comparaisons par paires avec l'insuline glargine étaient significativement plus élevées sur le plan statistique pour les deux doses de Trulicity.

Tableau 13 – Résultats après 26 semaines pour Trulicity et l'insuline glargine, en association avec de l'insuline lispro^a, avec ou sans metformine

	Après 26 semaines		
	Trulicity		Insuline glargine + insuline lispro ± MET
	0,75 mg + insuline lispro ± MET	1,5 mg + insuline lispro ± MET	
Population de patients (n) en intention de traiter	293	295	296
Taux d'HbA_{1c} (%) [(moyenne)]			
Taux initial d'HbA _{1c}	8,4	8,5	8,5
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-1,6	-1,6	-1,4
Différence par rapport au volet insuline glargine + insuline lispro (moyenne ajustée) ^b (IC à 95 %)	-0,2 (-0,3, -0,0)	-0,2 (-0,4, -0,1)	-
Valeur <i>p</i> (non-infériorité) [†]	< 0,001	< 0,001	
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} < 7,0 %	69	68	57
Glycémie sérique à jeun (mmol/L) [moyenne]			
Valeurs initiales	8,34	8,73	8,56
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	0,22	-0,27	-1,58
Poids corporel (kg) [moyenne]			
Valeurs initiales	91,7	91,0	90,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	0,2	-0,9	2,3
Glycémie postprandiale (mmol/L) [moyenne]			
Valeurs initiales	11,18	11,22	11,40
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-4,12	-4,23	-3,87

^a Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'étude avant tout traitement de secours. Après 26 semaines, 8 %, 7 % et 7 % des sujets répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 0,75 mg, Trulicity à 1,5 mg et l'insuline glargine, respectivement, avaient des données manquantes ou recevaient un traitement de secours; l'analyse a été fondée sur le report de la dernière observation recueillie avant le traitement de secours ou avant qu'il ne manque de données.

^b Moyenne des moindres carrés selon un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA), corrigée en fonction des valeurs initiales, du pays et de l'utilisation de la metformine.

[†] Le risque général d'erreur de type I des comparaisons entre les traitements a été contrôlé par un processus de hiérarchisation des tests (*tree-gatekeeping strategy*).

Traitement d'association avec l'insuline lispro chez des patients souffrant de néphropathie chronique modérée ou sévère

Étude GBDX (AWARD-7) – Dans le cadre de cette étude à répartition aléatoire, avec comparateur actif et d'une durée de 52 semaines (évaluation du paramètre principal à 26 semaines) menée sans insu (à double insu en ce qui concerne l'assignation de la dose de Trulicity), 577 patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie chronique modérée ou sévère prenant de l'insuline seule ou avec des antihyperglycémifiants oraux, avec ou sans

pramlintide, ont été répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 0,75 mg ou à 1,5 mg une fois par semaine ou de l'insuline glargine à une dose ajustée au moment du coucher, chaque jour, en association avec de l'insuline lispro à une dose ajustée à prendre avant les repas.

La répartition aléatoire a été réalisée après une phase préparatoire de 13 semaines chez les patients qui prenaient des antihyperglycémiant oraux, avec ou sans pramlintide, et de l'insuline. Durant cette période, le traitement à base d'antihyperglycémiant oraux, avec ou sans pramlintide, a été arrêté et l'insulinothérapie initiale a été optimisée. La répartition aléatoire a été réalisée après une phase préparatoire de trois semaines chez les patients prenant de l'insuline uniquement. Durant cette période, l'insulinothérapie et les doses sont restées stables.

Les patients ont été stratifiés en vue de la répartition aléatoire, en fonction de la gravité de la néphropathie chronique (stade 3a, 3b ou 4) et d'un paramètre regroupant la macroalbuminurie et les caractéristiques géographiques. L'effectif complet a été contrôlé pour assurer un rapport de 2:1 de patients atteints de néphropathie chronique modérée (stade 3a ou 3b) ou de néphropathie chronique sévère (stade 4), respectivement. Au total, 402 (70 %) et 175 (30 %) patients étaient atteints de néphropathie chronique modérée (stade 3a ou 3b) ou sévère (stade 4), respectivement.

Au moment de la répartition aléatoire, les patients ont interrompu leur insulinothérapie existante pour recevoir Trulicity à 0,75 mg ou Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine ou de l'insuline glargine une fois par jour, dans tous les cas en association avec de l'insuline prandiale lispro. La dose initiale d'insuline glargine administrée après la répartition aléatoire était fondée sur la dose d'insuline basale prise auparavant. La dose d'insuline glargine pouvait être ajustée pour atteindre une glycémie à jeun cible $\leq 8,3$ mmol/L. Les doses d'insuline lispro ont été ajustées selon une valeur cible de glycémie avant le dîner, avant le souper et au coucher $\leq 10,0$ mmol/L.

Cette étude visait principalement à démontrer que l'effet de Trulicity sur le taux d'HbA_{1c} (variation par rapport aux valeurs initiales), dans le traitement des patients atteints de diabète de type 2 souffrant de néphropathie chronique modérée ou sévère, était à tout le moins non inférieur à celui de l'insuline glargine après 26 semaines (marge de non-infériorité de 0,4 %).

Après 26 semaines, les traitements par Trulicity à 0,75 mg et à 1,5 mg se sont révélés non inférieurs à l'insuline glargine relativement à la variation du taux d'HbA_{1c} initial (tableau 14). La dose quotidienne totale moyenne d'insuline lispro après 26 semaines était de 37,4 unités, de 47,1 unités et de 39 unités dans les groupes sous insuline glargine, Trulicity à 0,75 mg et Trulicity à 1,5 mg, respectivement.

Tableau 14 – Résultats après 26 semaines pour Trulicity et l'insuline glargine, en association avec de l'insuline lispro^a, chez des patients souffrant de néphropathie chronique modérée ou sévère

	Après 26 semaines		
	Trulicity		Insuline glargine + insuline lispro
	0,75 mg + insuline lispro	1,5 mg + insuline lispro	
Population de patients (n) en intention de traiter^a	190	192	194
Taux d'HbA_{1c} (%) [moyenne]			
Taux initial d'HbA _{1c}	8,6	8,6	8,6

	Après 26 semaines		
	Trulicity		Insuline glargine + insuline lispro
	0,75 mg + insuline lispro	1,5 mg + insuline lispro	
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-0,9	-1,0	-1,0
Différence par rapport au volet insuline glargine + insuline lispro (moyenne ajustée) ^b (IC à 95 %)	0,0 (-0,2, 0,3)	-0,1 (-0,3, 0,2)	-
Valeur <i>p</i> (non-infériorité) [†]	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} < 7,0 %	31	35	35
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} < 8,0 %	73	75	74
Glycémie sérique à jeun (mmol/L) [moyenne]			
Valeurs initiales	9,28	8,91	9,42
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	0,36	0,77	-1,29
Poids corporel (kg) [moyenne]			
Valeurs initiales	90,9	88,1	88,2
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-1,1	-2,0	1,9
Glycémie postprandiale (mmol/L) [moyenne]			
Valeurs initiales	11,70	11,34	11,40
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,60	-2,69	-2,73

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine glyquée.

- ^a Tous les patients répartis au hasard ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude. Après 26 semaines, 12 %, 15 % et 9 % des sujets répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 0,75 mg, Trulicity à 1,5 mg et l'insuline glargine, respectivement, avaient des données manquantes relativement au paramètre principal d'évaluation de l'efficacité.
- ^b Moyenne des moindres carrés corrigée en fonction des valeurs initiales ou d'autres facteurs de stratification. Toutes les valeurs ont été incluses dans les analyses, que le patient ait reçu ou non le médicament à l'étude et/ou un médicament de secours. L'imputation multiple, en fonction du groupe de traitement et de l'adhésion au traitement (oui, non), a été appliquée dans le cas des patients chez qui des valeurs étaient manquantes à la 26^e semaine.
- [†] Le risque général d'erreur de type I des comparaisons entre les traitements a été contrôlé par un processus de hiérarchisation des tests (*tree-gatekeeping strategy*).

Par rapport aux valeurs initiales, la glycémie sérique à jeun a augmenté de 0,36 mmol/L et de 0,77 mmol/L dans les groupes Trulicity à 0,75 mg et Trulicity à 1,5 mg, respectivement, comparativement à une diminution de 1,29 mmol/L dans le groupe insuline glargine.

Traitement d'appoint en association avec l'insuline glargine, avec ou sans metformine

Étude GBDI (AWARD-9) – Dans le cadre de cette étude à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, d'une durée de 28 semaines, 300 patients prenant de l'insuline glargine depuis au moins 3 mois, seule ou avec un traitement stable par la metformine, ont été recrutés. La répartition aléatoire a été réalisée après une phase préparatoire de deux semaines chez les patients qui avaient besoin d'une hausse additionnelle de la dose d'insuline glargine selon l'algorithme TTT (*treat-to-target*). Les patients ont été

répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine ou le placebo apparié, une fois par semaine, en appoint à l'insuline glargine avec metformine (88 %) ou sans metformine (12 %). Au moment de la répartition aléatoire, la dose initiale d'insuline glargine chez les patients dont le taux d'HbA_{1c} était < 8,0 % a été réduite de 20 %. Après une période de stabilisation de quatre semaines, la dose d'insuline glargine a été ajustée graduellement en fonction d'une valeur cible de glycémie à jeun < 5,6 mmol/L. Le principal objectif de l'étude était de déterminer la supériorité de Trulicity à 1,5 mg une fois par semaine, comparativement au placebo, en association avec une dose ajustée d'insuline glargine (insuline basale) avec ou sans metformine, sur le plan de la réduction du taux d'HbA_{1c} après 28 semaines par rapport au taux initial.

Au moment de l'évaluation à 28 semaines, Trulicity à 1,5 mg s'est révélé supérieur au placebo au chapitre de la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au taux initial ($p < 0,001$) [tableau 15]. Dans le groupe Trulicity et le groupe placebo, 49,3 % et 37,9 % des patients ont atteint, respectivement, la valeur cible de la glycémie à jeun, soit une valeur < 5,6 mmol/L.

À la 28^e semaine, la dose quotidienne moyenne d'insuline glargine (selon la méthode des moindres carrés) était de 51,4 unités pour le groupe Trulicity et de 64,6 unités pour le groupe placebo. L'augmentation moyenne de la dose quotidienne d'insuline glargine par rapport à la dose initiale a été de 12,8 unités pour Trulicity et de 25,9 unités pour le placebo.

Tableau 15 – Résultats d’une étude de 28 semaines comparant Trulicity au placebo, en traitement d’appoint à l’insuline glargine (basale) [à une dose ajustée graduellement], avec ou sans metformine^a

	Évaluation du paramètre principal à 28 semaines	
	Trulicity à 1,5 mg	Placebo
Population de patients (n) en intention de traiter	150	150
Taux d’HbA_{1c} (%) [moyenne]		
Taux initial d’HbA _{1c}	8,4	8,3
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-1,4	-0,7
Différence par rapport au placebo ^b (IC à 95 %)	-0,7 (-0,9, -0,5)	-
Valeur <i>p</i> (supériorité)	< 0,001	
Pourcentage de patients ayant un taux d’HbA _{1c} < 7,0 % ^c	67	33
Glycémie sérique à jeun (mmol/L) [moyenne]		
Valeurs initiales	8,71	8,68
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-2,44	-1,68
Poids corporel (kg) [moyenne]		
Valeurs initiales	93,3	92,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-1,3	0,8
Glycémie postprandiale (mmol/L) [moyenne]		
Valeurs initiales	11,51	11,22
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) ^b	-3,05	-2,23

Abréviations : HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance.

- ^a Population incluse dans l’analyse en intention de traiter. À la 28^e semaine, 12 % des patients du groupe placebo et 8 % des patients du groupe traité par Trulicity à 1,5 mg avaient des données manquantes. L’utilisation d’un traitement de secours n’était pas permise au cours de l’étude GBDI.
- ^b Moyenne des moindres carrés selon un modèle d’analyse de covariance (ANCOVA), corrigée en fonction des valeurs initiales ou d’autres facteurs de stratification. L’imputation multiple au placebo, en tenant compte des valeurs initiales, a été utilisée pour établir un modèle d’élimination de l’effet du traitement chez les sujets pour lesquels les données étaient manquantes à la 28^e semaine.
- ^c Les patients pour lesquels les données sur les taux d’HbA_{1c} étaient manquantes à la 28^e semaine étaient considérés comme des non-répondants.

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 qui présentent de multiples facteurs de risque cardiovasculaire ou qui sont atteints d’une maladie cardiovasculaire établie

L’étude GBDJ (REWIND) était une étude multicentrique, multinationale, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo. Dans le cadre de cette étude, 9 901 adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire multiples ou une maladie cardiovasculaire établie ont été répartis au hasard pour recevoir Trulicity à 1,5 mg ou un placebo. La durée médiane du suivi a été de 5,4 ans. Le principal critère d’évaluation était

le temps écoulé avant la première occurrence d'un des 3 événements cardiovasculaires majeurs (ECVM) suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel. L'étude visait à évaluer si Trulicity réduit les ECVM par rapport au placebo lorsqu'il est ajouté aux traitements de référence chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'étude a recruté des sujets de 50 ans et plus qui étaient atteints de diabète de type 2, présentaient un taux d'HbA_{1c} ≤ 9,5 % au moment de la présélection et soit étaient atteints d'une maladie cardiovasculaire établie soit n'étaient atteints d'aucune maladie cardiovasculaire établie, mais présentaient de multiples facteurs de risque cardiovasculaire. Les sujets dont la maladie cardiovasculaire établie a été confirmée (31,5 % des patients répartis au hasard) avaient des antécédents pour au moins un des problèmes de santé suivants : infarctus du myocarde; ischémie myocardique révélée par une épreuve d'effort ou par l'imagerie cardiaque; AVC ischémique; revascularisation des artères coronaires, carotides ou périphériques; angine instable; ou hospitalisation pour angine instable accompagnée par au moins un des facteurs suivants : modifications à l'ECG, ischémie myocardique à l'imagerie ou nécessité d'une intervention coronarienne percutanée. Les patients dont l'absence de maladie cardiovasculaire a été confirmée, mais qui présentaient de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, comptaient pour 62,8 % de la population répartie au hasard de l'étude.

Au début de l'étude, les données démographiques et les caractéristiques médicales étaient équilibrées entre les groupes de traitements. L'âge moyen des sujets était de 66 ans; 46 % étaient des femmes; 76 % étaient de race blanche, 7 % de race noire et 4 % de race asiatique.

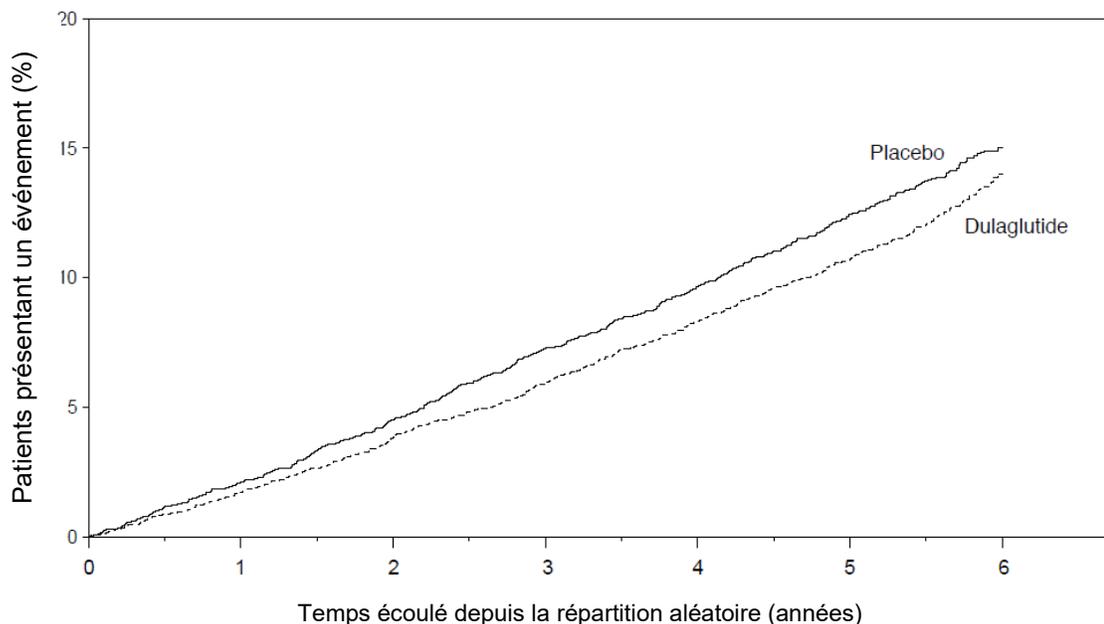
Le taux d'HbA_{1c} médian au début de l'étude était de 7,2 %; pour la majorité des sujets, le taux d'HbA_{1c} initial variait de 6,0 % à 8,9 % (10^e au 90^e percentile). La durée moyenne du diabète de type 2 était de 10,5 ans, et l'IMC médian était de 32,3 kg/m².

Au début de l'étude, parmi les 9 713 patients pour lesquels les données relatives au DFGe étaient disponibles, 50,5 % étaient atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m²), 21,6 % étaient atteints d'une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m²) et 1,1 % étaient atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

Au début de l'étude, 94,7 % des sujets prenaient un médicament antidiabétique, 10,5 % d'entre eux prenant au moins trois agents antidiabétiques. Les agents antidiabétiques les plus utilisés comme traitements de fond au début de l'étude étaient la metformine (81,2 %), les sulfonyles (46,0 %) et l'insuline (23,9 %). Au début de l'étude, les maladies et facteurs de risque cardiovasculaires étaient traités par des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (81,5 %), des bêta-bloquants (45,6 %), des inhibiteurs calciques (34,4 %), des diurétiques (46,5 %), des statines (66,1 %) et des agents antithrombotiques (58,7 %), dont l'aspirine (51,7 %). Dans l'ensemble, les groupes Trulicity et placebo étaient équilibrés en ce qui concerne les médicaments administrés en concomitance (médicaments antidiabétiques et cardiovasculaires comprenant des antihypertenseurs, des diurétiques, des agents hypolipémiants et des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire). Au cours de l'étude, les chercheurs devaient modifier les agents antidiabétiques et cardiovasculaires pour atteindre les cibles thérapeutiques de référence en ce qui concerne la glycémie, les lipides et la tension artérielle et prendre en charge les patients se remettant d'un syndrome coronarien aigu ou d'un AVC conformément aux lignes directrices de traitement locales.

Le principal modèle d'analyse était un modèle de régression de risques proportionnels de Cox pour le temps écoulé avant la première occurrence d'un événement du paramètre principal, le traitement comme effet fixe étant calculé à partir de la population en intention de traiter (tous les sujets répartis au hasard).

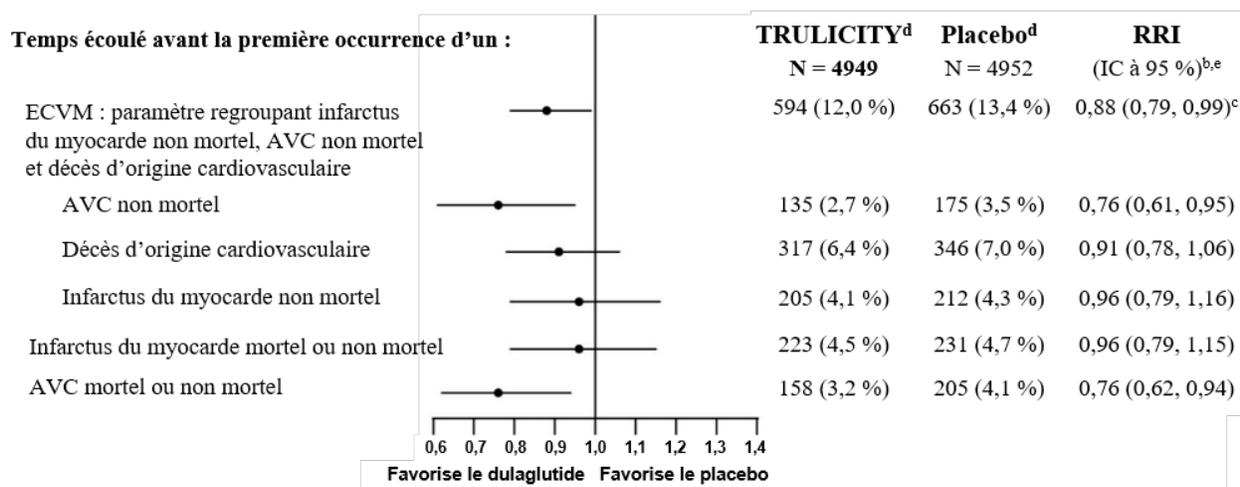
Trulicity a réduit de 12 % le risque d'ECVM par rapport au placebo (rapport de risque instantané [RRI] : 0,88; IC à 95 % : 0,79 à 0,99) chez les personnes atteintes de diabète de type 2 qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire multiples ou une maladie cardiovasculaire établie (figure 2 et figure 3).



Nombre de patients présentant un risque

Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier du temps écoulé avant la première occurrence d'un ECVM lors de l'essai REWIND



^a Tous les patients répartis au hasard.

^b Modèle de risques proportionnels de Cox, en utilisant le traitement comme facteur. Les erreurs de type I ont été contrôlées pour les critères d'évaluation principal et secondaires.

- ^c $p = 0,026$ pour la supériorité (bilatérale).
- ^d Nombre et pourcentage de patients ayant présenté des événements.
- ^e Les résultats relatifs aux composantes du paramètre ECVM, aux accidents vasculaires cérébraux mortels ou non mortels et aux infarctus du myocarde mortels ou non mortels sont indiqués de façon descriptive aux fins de compréhension. Les IC n'ont pas été corrigés en fonction de la multiplicité.

Figure 3 – Effet du traitement sur les ECVM et sur les composantes individuelles lors de l'essai REWIND; durée médiane de la période d'observation de l'essai : 5,4 ans^a

Au 3^e mois, la différence moyenne, calculée selon la méthode des moindres carrés, (IC à 95 %) du taux d'HbA_{1c} entre Trulicity et le placebo était de -0,82 % (-0,86 à -0,79). Au 60^e mois, la différence moyenne, calculée selon la méthode des moindres carrés, (IC à 95 %) du taux d'HbA_{1c} entre Trulicity et le placebo était de -0,51 % (-0,57 à -0,45).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale (études sur la toxicité d'une dose unique et de doses répétées) :

Le dulaglutide a été administré par injection sous-cutanée deux fois par semaine à des rats et à des singes cynomolgus à des doses atteignant 20 mg/kg de poids corporel (p.c.) [90 fois l'exposition humaine] et 10 mg/kg p.c. (199 fois l'exposition humaine), respectivement. Les premiers résultats étaient conformes à l'activité pharmacologique des agonistes des récepteurs du GLP-1 et comprenaient une baisse de la consommation d'aliments, des réductions passagères du gain de poids corporel et la présence de signes cliniques, notamment un pelage rugueux (rats), une déshydratation et des vomissements passagers (singes), une maigreur et une quantité réduite ou une absence de selles.

Cancérogénicité : Une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans a porté sur le dulaglutide administré à des doses de 0,05, de 0,5, de 1,5 et de 5,0 mg/kg p.c. par injection sous-cutanée, deux fois par semaine, à des rats mâles et femelles. Chez les rats des deux sexes, le dulaglutide à une dose $\geq 0,5$ mg/kg p.c. a entraîné une augmentation de la fréquence des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et/ou carcinomes), liée à la dose administrée et à la durée du traitement, comparativement aux animaux témoins. Une augmentation statistiquement significative des cas d'adénomes des cellules C a été observée chez les rats des deux sexes ayant reçu le dulaglutide à des doses $\geq 0,5$ mg/kg p.c. Une augmentation du nombre de carcinomes des cellules C de la thyroïde s'est produite à une dose de 0,5 mg/kg p.c., et cette hausse a été considérée comme liée au traitement malgré l'absence de signification statistique.

Une étude de cancérogénicité d'une durée de six mois a porté sur le dulaglutide administré à des souris transgéniques rasH2 à des doses de 0,3, de 1,0 et de 3,0 mg/kg p.c. par injection sous-cutanée, deux fois par semaine. Le dulaglutide n'a pas causé d'augmentation de la fréquence des cas d'hyperplasie ou de néoplasie des cellules C de la thyroïde, peu importe la dose administrée.

La pertinence pour l'humain des cas de tumeurs des cellules C de la thyroïde observés chez les rats est inconnue et n'a pas pu être déterminée dans le cadre d'études cliniques ou non cliniques (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Génotoxicité : Aucune étude sur le potentiel génotoxique du dulaglutide n'a été menée jusqu'à présent.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Dans les études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce réalisées chez des rats mâles et femelles, le dulaglutide n'a été associé à aucun effet indésirable sur la morphologie des spermatozoïdes, l'accouplement, la fertilité, la conception et la survie embryonnaire à des doses atteignant 16,3 mg/kg p.c. Une augmentation du nombre de femelles présentant un diœstrus prolongé et un nombre moindre de corps jaunes, ce qui entraîne la diminution du nombre de sites de nidation et d'embryons viables, a été observée à des doses \geq 4,89 mg/kg p.c. L'évaluation fœtale a révélé une diminution du poids corporel liée à la dose, une proportion plus élevée de portées ayant une ossification réduite du crâne et des arcs vertébraux, ainsi que l'absence d'ossification des sternèbres et de l'hyoïde à des doses \geq 4,89 mg/kg p.c. Ces changements de l'ossification du squelette ont été considérés comme consécutifs à un poids fœtal réduit.

Toxicologie particulière : Le dulaglutide a été administré à des rats Zucker obèses diabétiques (rats ZDF) à des doses de 0,5, de 1,5 ou de 5,0 mg/kg p.c., deux fois par semaine, par injections sous-cutanées. Des augmentations de 12 à 33 % du taux total d'amylase et du taux d'amylase pancréatique, mais non pas du taux de lipase, ont été observées à toutes les doses sans lien de corrélation avec une inflammation pancréatique microscopique chez les animaux. D'autres changements survenus dans le groupe d'animaux traités par le dulaglutide comprenaient la croissance de l'épithélium des canaux interlobulaires sans prolifération active des cellules canalaire (\geq 0,5 mg/kg p.c.), une atrophie acineuse accrue avec ou sans inflammation (\geq 1,5 mg/kg p.c.) et une inflammation neutrophilique des cellules acineuses du pancréas plus importante (5 mg/kg p.c.).

Le traitement de singes pendant 12 mois par le dulaglutide à une dose de 8,15 mg/kg p.c., deux fois par semaine, n'a montré aucun signe probant d'inflammation pancréatique ni de néoplasie pancréatique intraépithéliale. Chez 4 singes sur 19 recevant le traitement par le dulaglutide, une augmentation des cellules caliciformes dans les canaux pancréatiques a été observée, mais aucune différence par rapport au groupe témoin n'a été relevée au chapitre du taux total d'amylase ou de lipase à l'arrêt de l'étude. Aucune modification de la prolifération des cellules C de la thyroïde n'a été observée.

Toxicité juvénile : Dans une étude sur la toxicité chez des rats, le dulaglutide n'a pas eu d'effet manifeste sur les paramètres neurocomportementaux incluant l'activité motrice, le réflexe de sursaut auditif et l'évaluation de l'apprentissage et de la mémoire à la dose la plus élevée, soit 7 mg/kg (38,2 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] selon l'aire sous la courbe [ASC]). Des variations des taux d'hormones endocrines intervenant dans la reproduction (hormone lutéinisante [LH], hormone de croissance [GH] et estrogènes) chez les mâles et les femelles, ainsi qu'une maturation sexuelle hâtive chez les femelles ont été observées à la dose 38,2 fois supérieure à la DMRH selon l'ASC. Le début apparemment précoce de la puberté chez les femelles est néanmoins demeuré à l'intérieur des limites de la normale pour cette lignée de rats et n'a été observé qu'à la dose 38,2 fois supérieure à la DMRH selon l'ASC. Conséquemment, cet effet n'a pas été jugé pertinent chez l'être humain compte tenu de la gamme posologique recommandée.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrTRULICITY®

dulaglutide injectable

Pour administration sous-cutanée seulement

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Trulicity** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Trulicity**.

Mises en garde et précautions importantes

- Chez les rats mâles et femelles, l'exposition au dulaglutide sur toute une vie cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes) liées à la dose administrée et à la durée du traitement. On ignore si Trulicity cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, car les études cliniques et les études non cliniques ne permettent pas d'exclure une pertinence pour l'humain.
- Trulicity est contre-indiqué chez les patients ayant 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. On ignore si la surveillance de la calcitonine sérique ou l'échographie thyroïdienne permettrait de réduire le risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain. Les patients doivent être informés des risques de tumeurs de la thyroïde et de leurs symptômes.

Pourquoi Trulicity est-il utilisé?

L'utilisation de Trulicity peut améliorer la maîtrise de la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adultes atteints de diabète de type 2 en association avec :

- un régime alimentaire et un programme d'exercice lorsque la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance;
- la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et la dose maximale de metformine tolérée ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- la metformine et une sulfonylurée lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et un traitement associant la metformine et une sulfonylurée ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et un iSGLT2 avec ou sans metformine ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- l'insuline basale et la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et une insulinothérapie de type basal avec ou sans metformine ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie;
- l'insuline aux repas et la metformine lorsqu'un régime alimentaire, un programme d'exercice et une insulinothérapie de type basal ou basale-bolus (jusqu'à deux injections quotidiennes

d'insuline basale ou d'insuline basale et d'insuline aux repas), avec ou sans antidiabétiques oraux, ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie.

Trulicity peut être utilisé, en association avec un régime alimentaire et un programme d'exercice, pour réduire le risque d'AVC non mortel chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Trulicity ne remplace pas l'insuline. Trulicity ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 (autrefois appelé diabète insulino-dépendant) ni pour traiter l'acidocétose diabétique (une complication du diabète marquée par une glycémie élevée, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements).

L'utilisation de Trulicity n'a pas été approuvée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Comment Trulicity agit-il?

Trulicity appartient à une classe de médicaments appelés agonistes des récepteurs du GLP-1 (agonistes des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon). Trulicity peut abaisser la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 en aidant votre organisme à libérer plus d'insuline quand votre glycémie est élevée.

Quels sont les ingrédients dans Trulicity?

Ingrédient médicamenteux : dulaglutide

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique anhydre, citrate trisodique dihydraté, mannitol, polysorbate 80

Trulicity est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Trulicity est une solution pour injection. Il est offert sous forme d'un stylo injecteur prérempli à usage unique dosé à 0,75 mg/0,5 mL, à 1,5 mg/0,5 mL, à 3 mg/0,5 mL ou à 4,5 mg/0,5 mL. Chaque stylo injecteur contient une dose hebdomadaire de Trulicity.

Ne prenez pas Trulicity si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à tout autre ingrédient contenu dans le produit ou son contenant;
- vous ou un membre de votre famille avez déjà eu un cancer médullaire de la thyroïde;
- vous êtes atteint du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Trulicity, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous-même ou un membre de votre famille souffrez ou avez déjà souffert d'un cancer médullaire de la thyroïde, ou si vous êtes atteint du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2;
- vous êtes atteint de diabète de type 1;
- vous avez déjà souffert d'acidocétose diabétique (hausse de la concentration de cétones dans le sang ou l'urine);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à Trulicity;

- vous prenez un médicament antidiabétique appelé sulfonylurée (par exemple, glyburide, gliclazide, glimépiride) ou de l'insuline. Si vous utilisez ces médicaments avec Trulicity, votre médecin pourrait réduire la dose de sulfonylurée ou d'insuline pour éviter une réaction d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Prenez des précautions pour éviter l'hypoglycémie pendant la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines;
- vous avez ou avez eu des problèmes de santé touchant le pancréas, comme une inflammation du pancréas;
- vous éprouvez des troubles sévères affectant votre estomac (gastroparésie) ou votre digestion. Trulicity ralentit la vidange gastrique (processus au cours duquel l'estomac se vide de son contenu);
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez de le faire;
- votre fréquence cardiaque est élevée (pouls rapide);
- vous avez un blocage cardiaque;
- vous souffrez d'une maladie du cœur comme l'angine, d'un trouble du rythme cardiaque ou d'une insuffisance cardiaque congestive, ou si vous avez déjà eu un infarctus du myocarde (crise cardiaque);
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des vomissements, de la diarrhée et/ou une déshydratation sévères.

Autres mises en garde à connaître :

- Consultez l'encadré « Mises en garde et précautions importantes ».
- Augmentation de la fréquence cardiaque et allongement de l'intervalle PR. Trulicity peut causer une augmentation de la fréquence cardiaque, et pourrait engendrer une altération cardiaque, appelée allongement de l'intervalle PR, laquelle peut être détectée lors d'une électrocardiographie. Une fréquence cardiaque augmentée signifie un pouls plus rapide. Il arrive en de rares occasions que les médicaments ayant de tels effets engendrent des changements du rythme cardiaque susceptibles de causer des étourdissements, des palpitations (battements de cœur rapides, forts ou irréguliers), une perte de conscience ou la mort. De tels changements du rythme cardiaque sont plus susceptibles de se produire si vous avez une maladie du cœur ou si vous prenez certains autres médicaments. Il est important de respecter la dose de Trulicity prescrite par votre médecin et de passer tout test particulier qu'il vous demande de passer.
- Inflammation du pancréas (pancréatite). Cessez d'utiliser Trulicity immédiatement et communiquez sans tarder avec votre médecin si vous ressentez une douleur sévère dans la région de l'estomac (abdomen) qui persiste, accompagnée ou non de vomissements. La douleur peut s'étendre de l'abdomen à votre dos. On ignore si Trulicity peut être administré à des patients qui ont déjà eu une pancréatite.
- Troubles gastro-intestinaux. Trulicity n'est pas recommandé chez les patients qui ont des troubles sévères à l'estomac ou aux intestins.
- Faible taux de sucre (hypoglycémie). Le risque d'hypoglycémie est plus élevé si vous prenez Trulicity en plus d'un autre médicament qui peut abaisser le taux de sucre dans le sang, comme une sulfonylurée ou de l'insuline.
- Réactions allergiques graves. Cessez d'utiliser Trulicity immédiatement et obtenez des soins médicaux sans tarder si vous présentez des symptômes d'allergie grave, y compris des démangeaisons, une éruption cutanée ou une difficulté à respirer.

- Problèmes de reins (insuffisance rénale). Chez les patients qui ont des problèmes de reins, la diarrhée, les nausées et les vomissements peuvent entraîner une perte de fluides (déshydratation) susceptible d'aggraver ces problèmes.
- Déshydratation. Les nausées, les vomissements et la diarrhée peuvent entraîner une déshydratation. Il est important de prévenir toute déshydratation, laquelle peut causer des problèmes rénaux graves même chez les personnes dont les reins fonctionnent normalement.

Si un effet indésirable vous incommodé ou ne disparaît pas, parlez-en à votre professionnel de la santé. Vous pourriez ressentir d'autres effets indésirables après l'administration de Trulicity.

L'utilisation de Trulicity n'est pas approuvée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Trulicity :

- Les sulfonylurées (comme le glibenclamide et le glimépiride) ou l'insuline. L'utilisation simultanée de Trulicity avec ces médicaments pourrait provoquer une baisse excessive du taux de sucre dans votre sang (hypoglycémie). Si vous commencez à prendre ces médicaments ensemble, votre médecin pourrait vous demander de réduire la dose de sulfonylurée ou d'insuline.

Bien que non complète, la liste ci-dessous énumère certains types de médicaments susceptibles d'accroître le risque de problèmes de rythme cardiaque quand vous prenez Trulicity. Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament quand vous prenez Trulicity :

- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension;
- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- médicaments utilisés pour traiter l'infection au 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 : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Comment prendre Trulicity :

- Avant de prendre Trulicity, discutez de l'hypoglycémie et des façons de la maîtriser avec votre médecin.
- Prenez Trulicity en suivant exactement les directives de votre médecin.
- Lisez le dépliant intitulé Manuel d'utilisation pour connaître le mode d'emploi du stylo injecteur Trulicity.
- Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment bien administrer Trulicity avant de le prendre pour la première fois. Si vous ne comprenez pas le mode d'emploi ou si vous avez des questions, parlez-en avec votre médecin, votre infirmière spécialisée en diabète ou votre pharmacien.

- Trulicity doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée). Apprendre à utiliser le stylo injecteur Trulicity n'est pas difficile. Ne l'injectez pas dans une veine ni dans un muscle. Les régions du corps convenant le mieux à l'injection du médicament sont le ventre (abdomen), la cuisse ou la partie supérieure du bras. N'injectez pas le médicament toujours au même endroit. Alternez de point d'injection à chaque injection hebdomadaire.
- Vous pouvez vous donner votre injection à n'importe quel moment de la journée.
- Si vous vous injectez de l'insuline en plus de Trulicity, ne mélangez jamais ces deux médicaments dans la même seringue. Injectez-les séparément. Vous pouvez faire les deux injections dans la même région du corps (le ventre, par exemple), mais les points d'injection ne doivent pas être près l'un de l'autre.
- Ne partagez pas votre stylo injecteur ou vos aiguilles avec qui que ce soit. Vous pourriez transmettre une infection ou être vous-même infecté.
- Gardez les stylos injecteurs et les aiguilles hors de la portée des enfants.

Dose habituelle :

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 0,75 mg, une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée (sous la peau). Selon la réponse (taux de sucre dans le sang), la dose peut être portée à 1,5 mg, une fois par semaine. Après au moins quatre semaines de traitement, votre médecin pourrait augmenter la dose à 3 mg une fois par semaine si votre glycémie n'est pas bien maîtrisée avec une dose de 1,5 mg puis, après au moins quatre autres semaines, l'augmenter de nouveau à 4,5 mg une fois par semaine si votre glycémie n'est toujours pas bien maîtrisée avec une dose de 3 mg. La dose maximale recommandée est de 4,5 mg, une fois par semaine.

Vous pouvez vous injecter Trulicity à tout moment au cours de la journée, sans tenir compte des repas.

Prenez Trulicity en suivant exactement les directives de votre médecin. Ne changez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre Trulicity sans en parler à votre médecin. Votre médecin vous demandera de suivre un régime alimentaire et un programme d'exercice quand vous commencerez à prendre Trulicity. Continuez ce régime et ce programme tant que vous prendrez Trulicity. Votre réponse au traitement (taux de sucre dans le sang) doit être évaluée au moyen de la mesure périodique de votre taux de sucre et de votre taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) dans le sang.

Votre dose de Trulicity et les doses des autres antidiabétiques que vous prenez pourraient devoir être ajustées s'il y a des changements dans votre niveau d'activité physique, si vous perdez ou prenez du poids, si votre niveau de stress augmente, si vous êtes malade, s'il y a des changements dans votre alimentation ou si vous prenez d'autres médicaments. Dans de tels cas, communiquez sans tarder avec votre médecin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Trulicity, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de vous injecter une dose de Trulicity, prenez-la dès que possible s'il reste au moins trois jours (72 heures) avant la prochaine injection prévue. S'il reste moins de trois jours, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose selon l'horaire habituel. Ne vous injectez pas deux doses de Trulicity à moins de trois jours d'intervalle.

Au besoin, il est possible de changer le jour de la semaine où le médicament est administré pourvu qu'un intervalle d'au moins trois jours sépare deux injections.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Trulicity?

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

Effets très courants (≥ 1 patient sur 10) :

- Nausées
- Diarrhée
- Vomissements
- Douleur abdominale
- Faible taux de sucre (hypoglycémie) lorsque Trulicity est pris en association avec d'autres antidiabétiques et particulièrement avec la metformine, l'insuline ou des sécrétagogues (par exemple, une sulfonylurée)

Les nausées, s'il y en a, sont plus fréquentes au début du traitement par Trulicity.

Dans la plupart des cas, elles diminuent avec le temps à mesure que l'organisme s'habitue au médicament.

Effets courants (≥ 1 patient sur 100 et < 1 patient sur 10) :

- Diminution de l'appétit
- Troubles digestifs (dyspepsie)
- Constipation
- Gaz (flatulences)
- Distension abdominale
- Brûlures d'estomac (reflux gastro-œsophagien pathologique)
- Rots (éructions)
- Fatigue
- Fréquence cardiaque rapide (tachycardie sinusale)
- Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (bloc AV)
- Hypoglycémie lorsque Trulicity est employé en monothérapie ou en association avec la metformine et la pioglitazone

Effets peu courants (≥ 1 patient sur 1 000 et < 1 patient sur 100) :

- Réaction au point d'injection

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
PEU COURANT Hypoglycémie sévère* (faible taux de sucre dans le sang) : désorientation, perte de conscience ou convulsions		✓	
Tumeur de la glande thyroïde : bosse dans le cou, difficulté à avaler, difficulté à respirer ou voix rauque persistante		✓	
Fibrillation/flutter auriculaire, fréquence cardiaque irrégulière, palpitations, fatigue ou essoufflement		✓	✓
RARE Réactions allergiques sévères (réactions anaphylactiques) : difficulté à respirer, enflure de la gorge et du visage et battements cardiaques rapides		✓	✓
Pancréatite : douleur abdominale intense et persistante avec ou sans vomissements		✓	✓

* Le risque d'hypoglycémie sévère dépend des autres médicaments que vous prenez.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Trulicity doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, jusqu'à la date de péremption. Ne pas utiliser Trulicity après la date de péremption.
- Ne pas congeler. Ne pas utiliser Trulicity si la préparation a gelé.
- Ne pas conserver au congélateur.
- Protéger de la lumière.
- Le stylo injecteur prérempli à usage unique peut être conservé à la température ambiante (moins de 30 °C) pendant une période maximale de 14 jours.
- Le stylo injecteur prérempli Trulicity doit être jeté après usage dans un contenant résistant aux perforations.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Trulicity :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.lilly.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-545-5972.

Le présent dépliant a été rédigé par Eli Lilly Canada Inc.

Dernière révision : [25 août 2022]

Trulicity est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company, ses filiales ou ses sociétés affiliées.

TRU-0009-CA-PM-20220825

TRULICITY®

dulaglutide pour injection
Pour administration sous-cutanée seulement

Stylo injecteur à usage unique dosé à 0,75 mg/0,5 mL, une fois par semaine



← Dépliez et posez les instructions à plat →



Lisez les instructions des deux côtés

À PROPOS DU STYLO INJECTEUR À USAGE UNIQUE TRULICITY

Veillez lire attentivement et entièrement le présent manuel et le feuillet de renseignements destiné aux patients avant d'utiliser le stylo injecteur à usage unique TRULICITY. Pour apprendre à utiliser correctement TRULICITY, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec Lilly au 1-888-545-5972.

- Le stylo injecteur à usage unique TRULICITY est un dispositif d'administration prérempli prêt à l'emploi à jeter après usage. Chaque stylo contient une dose hebdomadaire de TRULICITY (0,75 mg/0,5 mL). Chaque stylo doit être utilisé **une seule fois**.
- **TRULICITY doit être pris une fois par semaine**. Vous devrez peut-être placer un rappel sur votre calendrier vous indiquant à quel moment vous devez prendre votre prochaine dose.
- Le stylo a été conçu à partir des commentaires reçus des patients afin qu'il soit facile à utiliser.
- Lorsque vous poussez le bouton d'injection vert, le stylo insère automatiquement l'aiguille **dans votre peau**, injecte le médicament et retire l'aiguille **une fois l'injection terminée**.

AVANT DE COMMENCER



Retirez

le stylo du réfrigérateur.

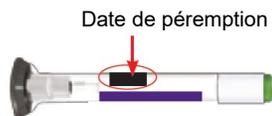
N'enlevez pas le capuchon de la base avant d'être prêt à injecter.

Afin de rendre l'injection plus confortable, laissez reposer le stylo à la température ambiante pendant environ 30 minutes. Ne le placez pas au four à micro-ondes et ne le passez pas sous l'eau chaude.



Vérifiez

l'étiquette pour vous assurer que vous avez le bon médicament et que la date de péremption n'est pas dépassée.



Inspectez

le stylo pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé et inspectez la solution pour vous assurer qu'elle n'est pas trouble ou décolorée et qu'elle ne contient pas de particules.

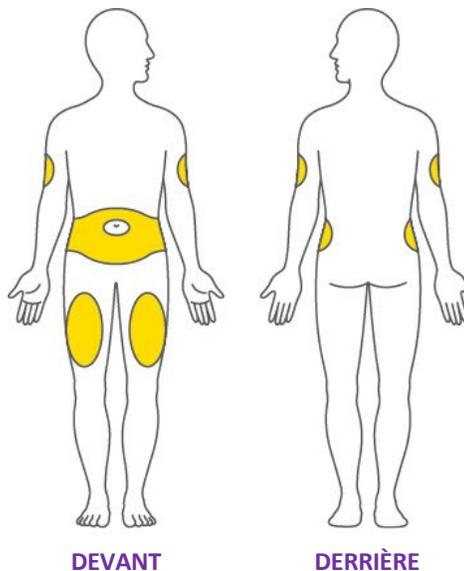


Préparez-vous

en vous lavant les mains.

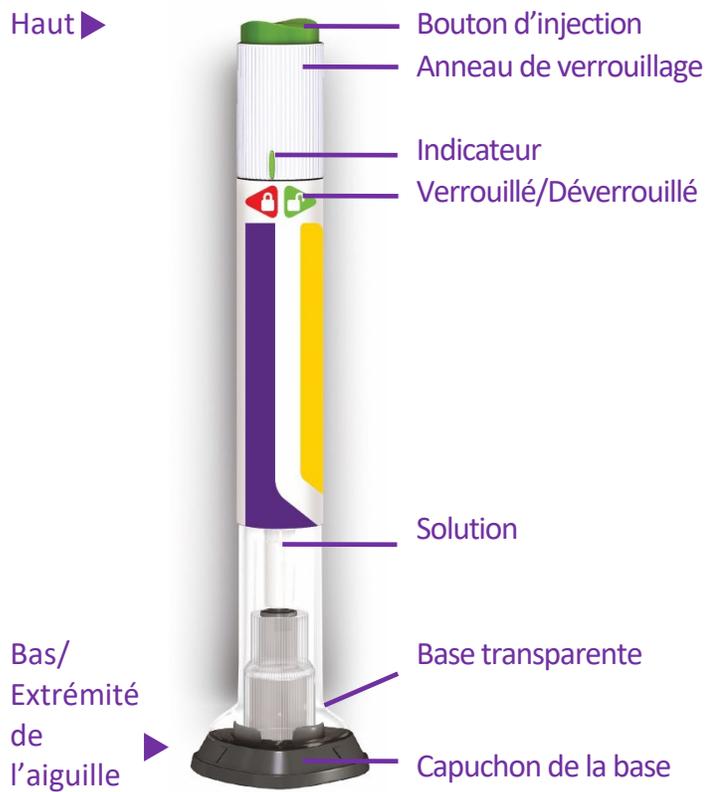
CHOISISSEZ LE POINT D'INJECTION

- Votre professionnel de la santé peut vous aider à choisir le point d'injection qui vous convient le mieux.
- Vous pouvez injecter le médicament dans votre abdomen (ventre) ou votre cuisse.
- Une autre personne peut vous administrer le médicament dans la partie supérieure de votre bras.
- Changez de point d'injection chaque semaine (faites une rotation). Vous pouvez injecter le médicament dans la même partie de votre corps, mais assurez-vous de choisir un point d'injection différent dans cette région.



À retenir :

- 1. RETIREZ LE CAPUCHON**
- 2. PLACEZ ET DÉVERROUILLEZ**
- 3. APPUYEZ ET MAINTENEZ**



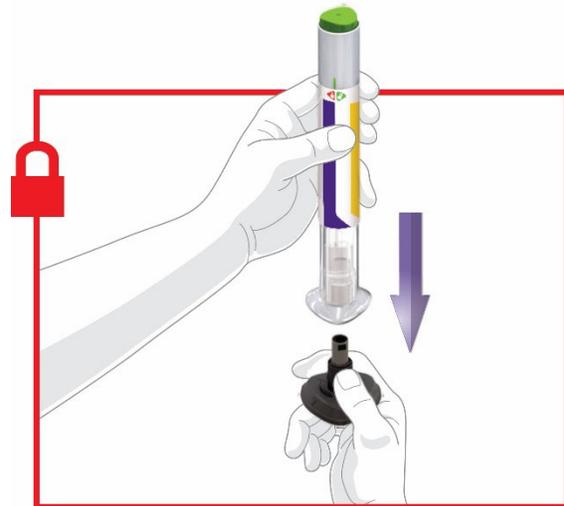
1 RETIREZ LE CAPUCHON

 Assurez-vous que le stylo est **verrouillé**.

- Tirez sur le capuchon de la base gris et jetez-le.

Ne remettez pas le capuchon en place – cela pourrait endommager l'aiguille.

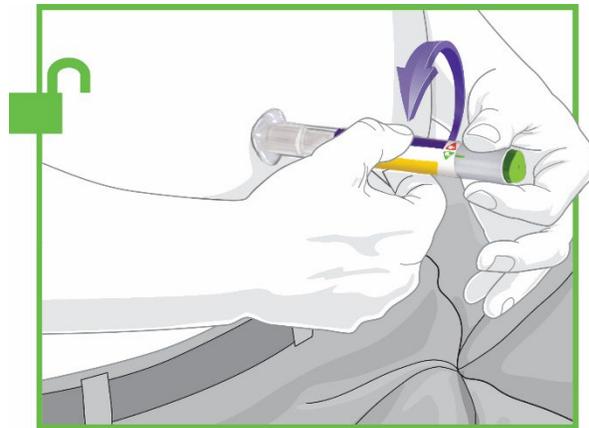
Ne touchez pas à l'aiguille.



2 PLACEZ ET DÉVERROUILLEZ

- Placez la base transparente bien à plat sur le point d'injection et appuyez-la fermement sur la peau.

 **Déverrouillez** en dévissant l'anneau de verrouillage.



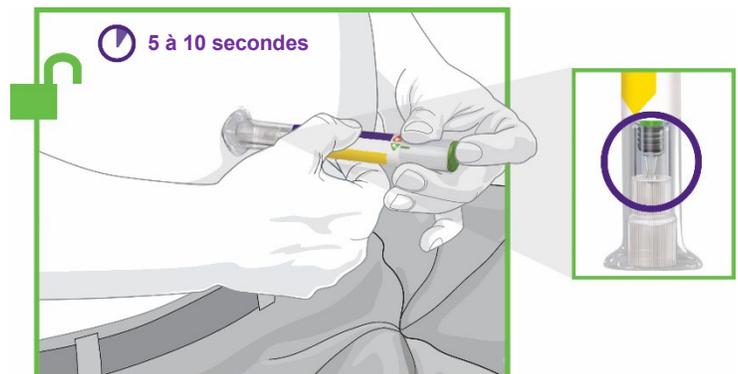
3 APPUYEZ ET MAINTENEZ

- Appuyez sur le bouton d'injection vert et maintenez-le enfoncé; vous entendrez un « clic » fort.

 Continuez à maintenir fermement la base transparente sur la peau jusqu'à ce que vous entendiez un deuxième « clic ». Cela indique que l'aiguille commencera à se rétracter dans 5 à 10 secondes.

- Retirez le stylo de votre peau.

Vous saurez que l'injection est terminée lorsque la pièce grise sera visible.



RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

Mise au rebut du stylo

Conservation et manipulation

Questions fréquentes

Autres renseignements

Pour de plus amples renseignements

MISE AU REBUT DU STYLO

- Jetez le stylo dans un contenant refermable pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants (par exemple un contenant pour objets contaminés).
- Ne mettez pas le contenant rempli au recyclage.
- Informez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur les options pour mettre au rebut les contenants pour objets pointus et tranchants de façon adéquate dans votre région.
- Les instructions concernant la manipulation et la mise au rebut du stylo ne sont pas destinées à remplacer les politiques locales ou institutionnelles ni les directives de votre professionnel de la santé.



CONSERVATION ET MANIPULATION

- Le stylo comporte des pièces en verre. Manipulez-le avec soin. Si vous l'échappez sur une surface dure, ne l'utilisez pas. Utilisez plutôt un nouveau stylo pour votre injection.
- Conservez votre stylo au réfrigérateur.
- Si ce n'est pas possible, vous pouvez conserver votre stylo hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une durée maximale de 14 jours.
- Ne placez pas le stylo au congélateur. Si le stylo a été congelé, NE L'UTILISEZ PAS.
- Gardez le stylo TRULICITY loin de toute source directe de chaleur et de lumière.
- Pour obtenir de plus amples renseignements sur la conservation du stylo, veuillez lire le feuillet de renseignements destiné aux patients.

QUESTIONS FRÉQUENTES

Que faire s'il y a des bulles d'air dans le stylo?

La présence de bulles d'air est normale. Elles sont sans danger et ne changeront pas la dose.

Que faire si j'ai déverrouillé le stylo et appuyé sur le bouton d'injection vert avant d'avoir retiré le capuchon de la base?

Ne retirez pas le capuchon de la base. Jetez le stylo conformément aux directives. Injectez la dose en utilisant un autre stylo.

Que faire s'il y a une goutte de liquide au bout de l'aiguille lorsque j'enlève le capuchon de la base?

Il est normal d'apercevoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela ne change pas la dose.

Dois-je maintenir le bouton d'injection enfoncé jusqu'à la fin de l'injection?

Ce n'est pas nécessaire, mais cela pourrait vous aider à maintenir fermement le stylo en place contre votre peau.

Qu'est-ce que ça signifie si j'entends plus de deux « clics » pendant l'injection (deux « clics » forts et un plus faible)? Ai-je bien reçu la dose complète?

Certains patients peuvent entendre un faible « clic » juste avant le deuxième « clic » fort. Ce faible « clic » est un bruit normal du stylo. Ne retirez pas le stylo de la peau avant d'avoir entendu le deuxième « clic » fort.

Que faire s'il y a une goutte de liquide ou de sang sur ma peau après l'injection?

Cela est normal et ne changera pas la dose.

Je ne sais pas si mon stylo a fonctionné correctement.

Vérifiez si vous avez reçu votre dose. Si la pièce grise du stylo est visible, cela signifie que la dose a été administrée correctement (voir l'étape 3). Veuillez communiquer avec Lilly au 1-888-545-5972 pour obtenir de plus amples renseignements sur votre stylo. Entre-temps, conservez votre stylo dans un lieu sûr afin d'éviter une piqûre d'aiguille accidentelle. Si votre dose n'a pas été administrée, vous devez aussi communiquer avec votre professionnel de la santé pour discuter de la maîtrise de votre glycémie.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

- Si vous avez un trouble de la vue, N'UTILISEZ PAS le stylo sans l'aide d'une personne ayant reçu la formation nécessaire sur le stylo TRULICITY.
- Gardez le stylo hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

- Si vous avez des questions ou des problèmes concernant votre stylo injecteur à usage unique TRULICITY, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec Lilly au 1-888-545-5972.
- Pour en savoir plus au sujet du stylo injecteur à usage unique TRULICITY, visitez notre site Web au www.lilly.ca.

Fabriqué par :

Eli Lilly and Company
Pharmaceutical Delivery Systems
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, USA

Distribué par :

Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73
Toronto (Ontario)
M5X 1B1

TRULICITY est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

L'information contenue dans le présent document était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous.
Pour obtenir l'information la plus récente, veuillez consulter notre site Web au www.lilly.ca ou communiquer directement avec nous au 1-888-545-5972.

© 2015, 2021, Eli Lilly and Company. Tous droits réservés.

Date de révision : juin 2021

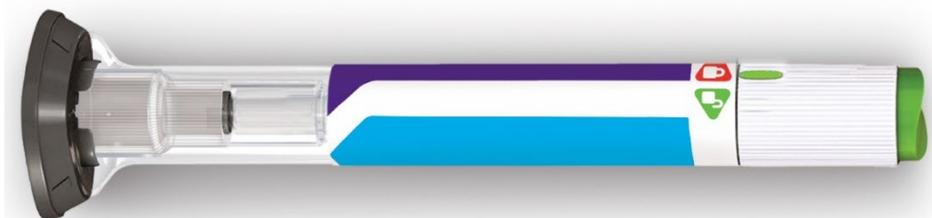
Le stylo injecteur TRULICITY répond aux normes actuelles d'exactitude de la dose et aux exigences fonctionnelles ISO 11608-1 et 11608-5.

TRULOAI-0005-CA-IFU-20210629

TRULICITY®

dulaglutide pour injection
Pour administration sous-cutanée seulement

Stylo injecteur à usage unique dosé à 1,5 mg/0,5 mL, une fois par semaine



← Dépliez et posez les instructions à plat →



Lisez les instructions des deux côtés

www.lilly.ca

The Lilly logo, written in a red, cursive font.

À PROPOS DU STYLO INJECTEUR À USAGE UNIQUE TRULICITY

Veillez lire attentivement et entièrement le présent manuel et le feuillet de renseignements destiné aux patients avant d'utiliser le stylo injecteur à usage unique TRULICITY. Pour apprendre à utiliser correctement TRULICITY, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec Lilly au 1-888-545-5972.

- Le stylo injecteur à usage unique TRULICITY est un dispositif d'administration prérempli prêt à l'emploi à jeter après usage. Chaque stylo contient une dose hebdomadaire de TRULICITY (1,5 mg/0,5 mL). Chaque stylo doit être utilisé **une seule fois**.
- **TRULICITY doit être pris une fois par semaine**. Vous devrez peut-être placer un rappel sur votre calendrier vous indiquant à quel moment vous devez prendre votre prochaine dose.
- Le stylo a été conçu à partir des commentaires reçus des patients afin qu'il soit facile à utiliser.
- Lorsque vous poussez le bouton d'injection vert, le stylo insère automatiquement l'aiguille **dans votre peau**, injecte le médicament et retire l'aiguille **une fois l'injection terminée**.

AVANT DE COMMENCER



Retirez

le stylo du réfrigérateur.

N'enlevez pas le capuchon de la base avant d'être prêt à injecter.

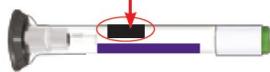
Afin de rendre l'injection plus confortable, laissez reposer le stylo à la température ambiante pendant environ 30 minutes. Ne le placez pas au four à micro-ondes et ne le passez pas sous l'eau chaude.



Vérifiez

l'étiquette pour vous assurer que vous avez le bon médicament et que la date de péremption n'est pas dépassée.

Date de péremption



Inspectez

le stylo pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé et inspectez la solution pour vous assurer qu'elle n'est pas trouble ou décolorée et qu'elle ne contient pas de particules.

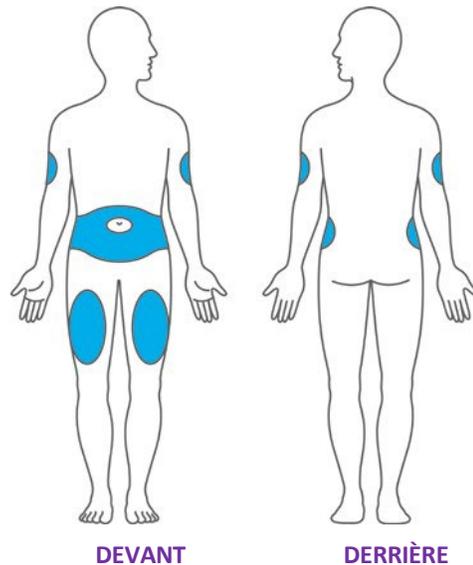


Préparez-vous

en vous lavant les mains.

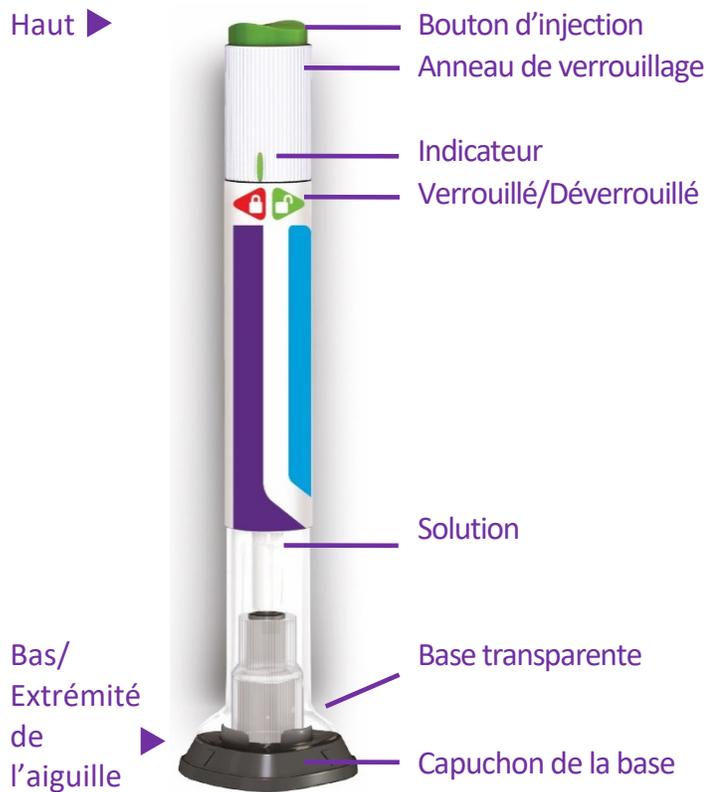
CHOISISSEZ LE POINT D'INJECTION

- Votre professionnel de la santé peut vous aider à choisir le point d'injection qui vous convient le mieux.
- Vous pouvez injecter le médicament dans votre abdomen (ventre) ou votre cuisse.
- Une autre personne peut vous administrer le médicament dans la partie supérieure de votre bras.
- Changez de point d'injection chaque semaine (faites une rotation). Vous pouvez injecter le médicament dans la même partie de votre corps, mais assurez-vous de choisir un point d'injection différent dans cette région.



À retenir :

- 1. RETIREZ LE CAPUCHON**
- 2. PLACEZ ET DÉVERROUILLEZ**
- 3. APPUYEZ ET MAINTENEZ**



1 RETIREZ LE CAPUCHON

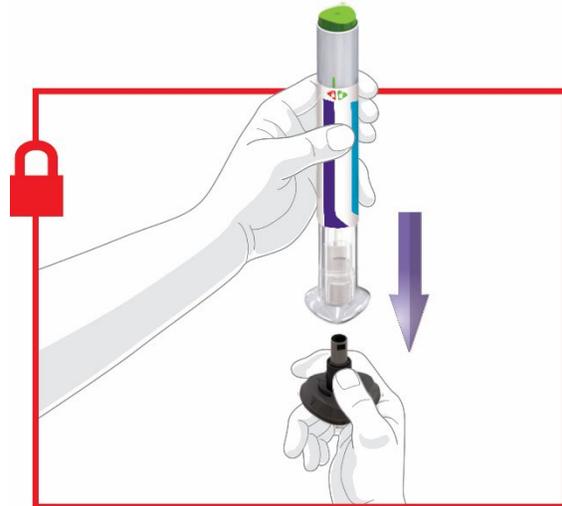


Assurez-vous que le stylo est **verrouillé**.

- Tirez sur le capuchon de la base gris et jetez-le.

Ne remettez pas le capuchon en place – cela pourrait endommager l'aiguille.

Ne touchez pas à l'aiguille.

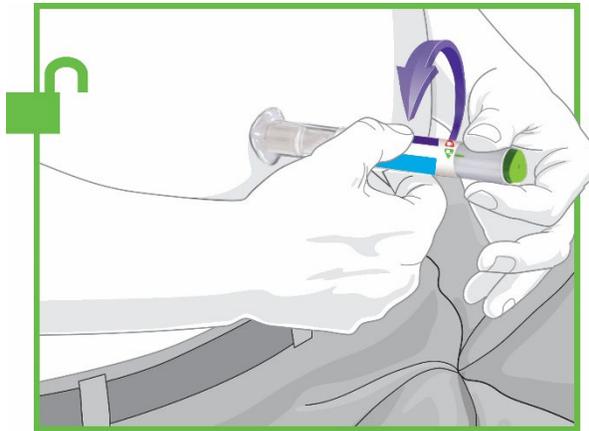


2 PLACEZ ET DÉVERROUILLEZ

- Placez la base transparente bien à plat sur le point d'injection et appuyez-la fermement sur la peau.



Déverrouillez en dévissant l'anneau de verrouillage.



3 APPUYEZ ET MAINTENEZ

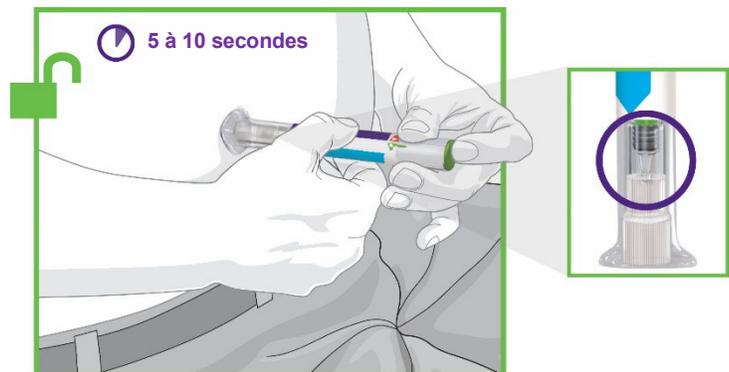
- Appuyez sur le bouton d'injection vert et maintenez-le enfoncé; vous entendrez un « clic » fort.



Continuez à maintenir fermement la base transparente sur la peau jusqu'à ce que vous entendiez un deuxième « clic ». Cela indique que l'aiguille commencera à se rétracter dans 5 à 10 secondes.

- Retirez le stylo de votre peau.

Vous saurez que l'injection est terminée lorsque la pièce grise sera visible.



RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

Mise au rebut du stylo

Conservation et manipulation

Questions fréquentes

Autres renseignements

Pour de plus amples renseignements

MISE AU REBUT DU STYLO

- Jetez le stylo dans un contenant refermable pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants (par exemple un contenant pour objets contaminés).
- Ne mettez pas le contenant rempli au recyclage.
- Informez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur les options pour mettre au rebut les contenants pour objets pointus et tranchants de façon adéquate dans votre région.
- Les instructions concernant la manipulation et la mise au rebut du stylo ne sont pas destinées à remplacer les politiques locales ou institutionnelles ni les directives de votre professionnel de la santé.



CONSERVATION ET MANIPULATION

- Le stylo comporte des pièces en verre. Manipulez-le avec soin. Si vous l'échappez sur une surface dure, ne l'utilisez pas. Utilisez plutôt un nouveau stylo pour votre injection.
- Conservez votre stylo au réfrigérateur.
- Si ce n'est pas possible, vous pouvez conserver votre stylo hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une durée maximale de 14 jours.
- Ne placez pas le stylo au congélateur. Si le stylo a été congelé, NE L'UTILISEZ PAS.
- Gardez le stylo TRULICITY loin de toute source directe de chaleur et de lumière.
- Pour obtenir de plus amples renseignements sur la conservation du stylo, veuillez lire le feuillet de renseignements destiné aux patients.

QUESTIONS FRÉQUENTES

Que faire s'il y a des bulles d'air dans le stylo?

La présence de bulles d'air est normale. Elles sont sans danger et ne changeront pas la dose.

Que faire si j'ai déverrouillé le stylo et appuyé sur le bouton d'injection vert avant d'avoir retiré le capuchon de la base?

Ne retirez pas le capuchon de la base. Jetez le stylo conformément aux directives. Injectez la dose en utilisant un autre stylo.

Que faire s'il y a une goutte de liquide au bout de l'aiguille lorsque j'enlève le capuchon de la base?

Il est normal d'apercevoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela ne change pas la dose.

Dois-je maintenir le bouton d'injection enfoncé jusqu'à la fin de l'injection?

Ce n'est pas nécessaire, mais cela pourrait vous aider à maintenir fermement le stylo en place contre votre peau.

Qu'est-ce que ça signifie si j'entends plus de deux « clics » pendant l'injection (deux « clics » forts et un plus faible)? Ai-je bien reçu la dose complète?

Certains patients peuvent entendre un faible « clic » juste avant le deuxième « clic » fort. Ce faible « clic » est un bruit normal du stylo. Ne retirez pas le stylo de la peau avant d'avoir entendu le deuxième « clic » fort.

Que faire s'il y a une goutte de liquide ou de sang sur ma peau après l'injection?

Cela est normal et ne changera pas la dose.

Je ne sais pas si mon stylo a fonctionné correctement.

Vérifiez si vous avez reçu votre dose. Si la pièce grise du stylo est visible, cela signifie que la dose a été administrée correctement (voir l'étape 3). Veuillez communiquer avec Lilly au 1-888-545-5972 pour obtenir de plus amples renseignements sur votre stylo. Entre-temps, conservez votre stylo dans un lieu sûr afin d'éviter une piqûre d'aiguille accidentelle. Si votre dose n'a pas été administrée, vous devez aussi communiquer avec votre professionnel de la santé pour discuter de la maîtrise de votre glycémie.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

- Si vous avez un trouble de la vue, N'UTILISEZ PAS le stylo sans l'aide d'une personne ayant reçu la formation nécessaire sur le stylo TRULICITY.
- Gardez le stylo hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous avez des questions ou des problèmes concernant votre stylo injecteur à usage unique TRULICITY, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec Lilly au 1-888-545-5972.

- Pour en savoir plus au sujet du stylo injecteur à usage unique TRULICITY, visitez notre site Web au www.lilly.ca.

Fabriqué par :

Eli Lilly and Company
Pharmaceutical Delivery Systems
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, USA

Distribué par :

Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73
Toronto (Ontario)
M5X 1B1

TRULICITY est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

L'information contenue dans le présent document était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir l'information la plus récente, veuillez consulter notre site Web au www.lilly.ca ou communiquer directement avec nous au 1-888-545-5972.

© 2015, 2021, Eli Lilly and Company. Tous droits réservés.

Date de révision : juin 2021

Le stylo injecteur TRULICITY répond aux normes actuelles d'exactitude de la dose et aux exigences fonctionnelles ISO 11608-1 et 11608-5.

TRUHIAI-0005-CA-IFU-20210629

TRULICITY®

dulaglutide pour injection

Pour administration sous-cutanée seulement

Stylo injecteur à usage unique dosé à 3 mg/0,5 mL, une fois par semaine



← Dépliez et posez les instructions à plat →



Lisez les instructions des deux côtés

www.lilly.ca

The Lilly logo, featuring the word "Lilly" in a red, cursive script.

À PROPOS DU STYLO INJECTEUR À USAGE UNIQUE TRULICITY

Veillez lire attentivement et entièrement le présent manuel et le feuillet de renseignements destiné aux patients avant d'utiliser le stylo injecteur à usage unique TRULICITY. Pour apprendre à utiliser correctement TRULICITY, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec Lilly au 1-888-545-5972.

- Le stylo injecteur à usage unique TRULICITY est un dispositif d'administration prérempli prêt à l'emploi à jeter après usage. Chaque stylo contient une dose hebdomadaire de TRULICITY (3 mg/0,5 mL). Chaque stylo doit être utilisé **une seule fois**.
- **TRULICITY doit être pris une fois par semaine**. Vous devrez peut-être placer un rappel sur votre calendrier vous indiquant à quel moment vous devez prendre votre prochaine dose.
- Le stylo a été conçu à partir des commentaires reçus des patients afin qu'il soit facile à utiliser.
- Lorsque vous poussez le bouton d'injection vert, le stylo insère automatiquement l'aiguille **dans votre peau**, injecte le

médicament et retire l'aiguille **une fois l'injection terminée.**

AVANT DE COMMENCER



Retirez

le stylo du réfrigérateur.

N'enlevez pas le capuchon de la base avant d'être prêt à injecter.

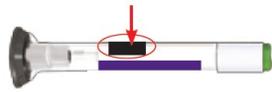
Afin de rendre l'injection plus confortable, laissez reposer le stylo à la température ambiante pendant environ 30 minutes. Ne le placez pas au four à micro-ondes et ne le passez pas sous l'eau chaude.



Vérifiez

l'étiquette pour vous assurer que vous avez le bon médicament et que la date de péremption n'est pas dépassée.

Date de péremption



Inspectez

le stylo pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé et inspectez la solution pour vous assurer qu'elle n'est pas trouble ou décolorée et qu'elle ne contient pas de particules.

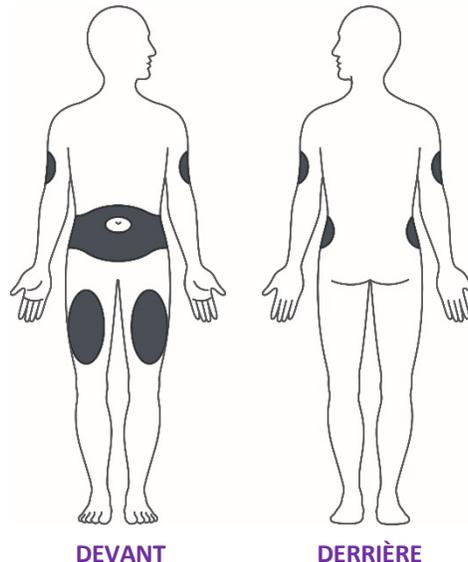


Préparez-vous

en vous lavant les mains.

CHOISISSEZ LE POINT D'INJECTION

- Votre professionnel de la santé peut vous aider à choisir le point d'injection qui vous convient le mieux.
- Vous pouvez injecter le médicament dans votre abdomen (ventre) ou votre cuisse.
- Une autre personne peut vous administrer le médicament dans la partie supérieure de votre bras.
- Changez de point d'injection chaque semaine (faites une rotation). Vous pouvez injecter le médicament dans la même partie de votre corps, mais assurez-vous de choisir un point d'injection différent dans cette région.

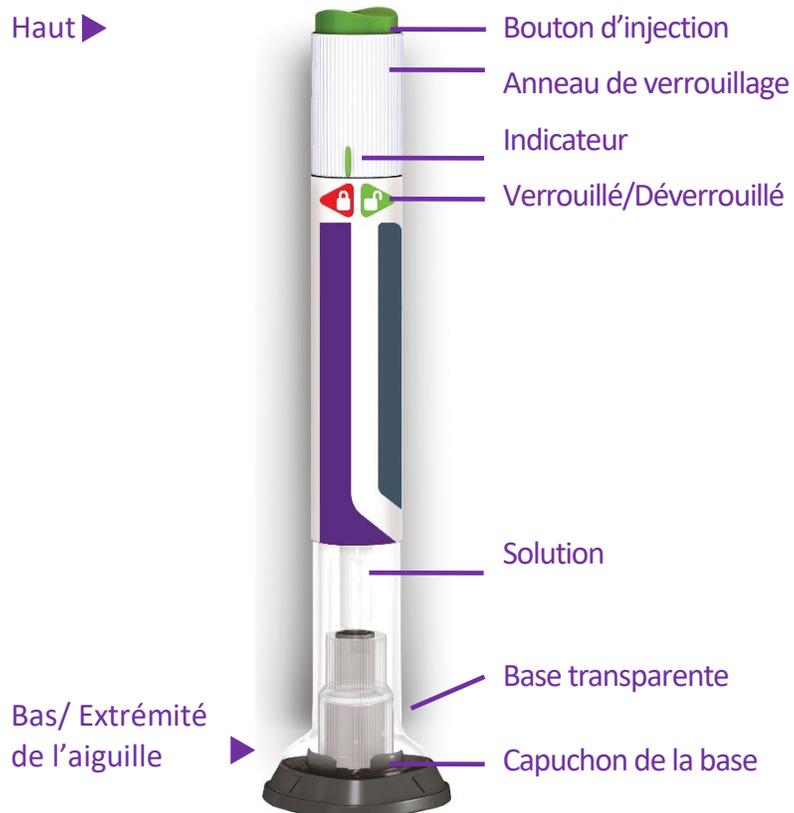


DEVANT

DERRIÈRE

À retenir :

1. RETIREZ LE CAPUCHON
2. PLACEZ ET DÉVERROUILLEZ
3. APPUYEZ ET MAINTENEZ



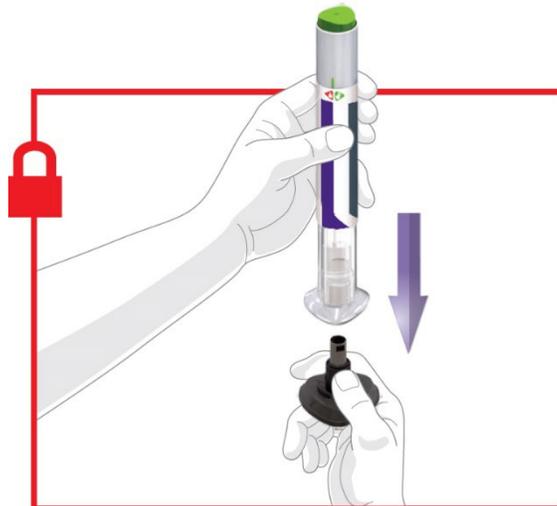
1 RETIREZ LE CAPUCHON

 Assurez-vous que le stylo est **verrouillé**.

- Tirez sur le capuchon de la base gris et jetez-le.

Ne remettez pas le capuchon en place – cela pourrait endommager l'aiguille.

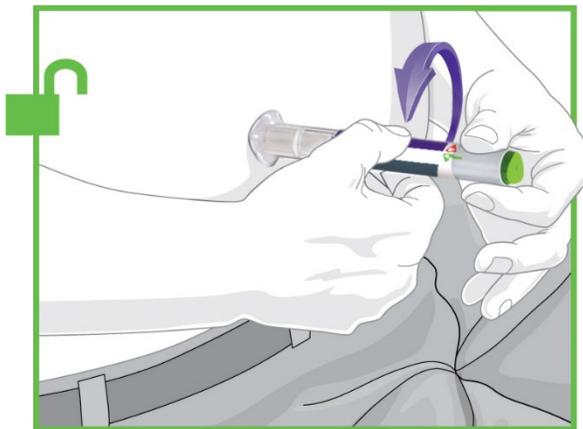
Ne touchez pas à l'aiguille.



2 PLACEZ ET DÉVERROUILLEZ

- Placez la base transparente bien à plat sur le point d'injection et appuyez-la fermement sur la peau.

 **Déverrouillez** en dévissant l'anneau de verrouillage.



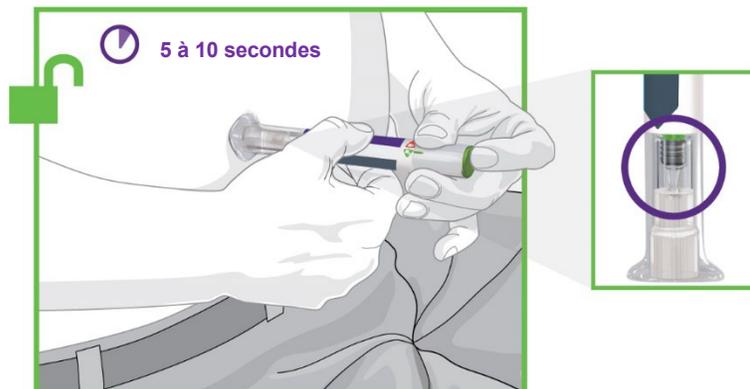
3 APPUYEZ ET MAINTENEZ

- Appuyez sur le bouton d'injection vert et maintenez-le enfoncé; vous entendrez un « clic » fort.

 Continuez à maintenir fermement la base transparente sur la peau jusqu'à ce que vous entendiez un deuxième « clic ». Cela indique que l'aiguille commencera à se rétracter dans 5 à 10 secondes.

- Retirez le stylo de votre peau.

Vous saurez que l'injection est terminée lorsque la pièce grise sera visible.



RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

Mise au rebut du stylo

Conservation et manipulation

Questions fréquentes

Autres renseignements

Pour de plus amples renseignements

MISE AU REBUT DU STYLO

- Jetez le stylo dans un contenant refermable pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants (par exemple un contenant pour objets contaminés).
- Ne mettez pas le contenant rempli au recyclage.
- Informez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur les options pour mettre au rebut les contenants pour objets pointus et tranchants de façon adéquate dans votre région.
- Les instructions concernant la manipulation et la mise au rebut du stylo ne sont pas destinées à remplacer les politiques locales ou institutionnelles ni les directives de votre professionnel de la santé.



CONSERVATION ET MANIPULATION

- Le stylo comporte des pièces en verre. Manipulez-le avec soin. Si vous l'échappez sur une surface dure, ne l'utilisez pas. Utilisez plutôt un nouveau stylo pour votre injection.
- Conservez votre stylo au réfrigérateur.
- Si ce n'est pas possible, vous pouvez conserver votre stylo hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une durée maximale de 14 jours.
- Ne placez pas le stylo au congélateur. Si le stylo a été congelé, NE L'UTILISEZ PAS.
- Gardez le stylo TRULICITY loin de toute source directe de chaleur et de lumière.
- Pour obtenir de plus amples renseignements sur la conservation du stylo, veuillez lire le feuillet de renseignements destiné aux patients.

QUESTIONS FRÉQUENTES

Que faire s'il y a des bulles d'air dans le stylo?

La présence de bulles d'air est normale. Elles sont sans danger et ne changeront pas la dose.

Que faire si j'ai déverrouillé le stylo et appuyé sur le bouton d'injection vert avant d'avoir retiré le capuchon de la base?

Ne retirez pas le capuchon de la base. Jetez le stylo conformément aux directives. Injectez la dose en utilisant un autre stylo.

Que faire s'il y a une goutte de liquide au bout de l'aiguille lorsque j'enlève le capuchon de la base?

Il est normal d'apercevoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela ne change pas la dose.

Dois-je maintenir le bouton d'injection enfoncé jusqu'à la fin de l'injection?

Ce n'est pas nécessaire, mais cela pourrait vous aider à maintenir fermement le stylo en place contre votre peau.

Qu'est-ce que ça signifie si j'entends plus de deux « clics » pendant l'injection (deux « clics » forts et un plus faible)? Ai-je bien reçu la dose complète?

Certains patients peuvent entendre un faible « clic » juste avant le deuxième « clic » fort. Ce faible « clic » est un bruit normal du stylo. Ne retirez pas le stylo de la peau avant d'avoir entendu le deuxième « clic » fort.

Que faire s'il y a une goutte de liquide ou de sang sur ma peau après l'injection?

Cela est normal et ne changera pas la dose.

Je ne sais pas si mon stylo a fonctionné correctement.

Vérifiez si vous avez reçu votre dose. Si la pièce grise du stylo est visible, cela signifie que la dose a été administrée correctement (voir l'étape 3). Veuillez communiquer avec Lilly au 1-888-545-5972 pour obtenir de plus amples renseignements sur votre stylo. Entre-temps, conservez votre stylo dans un lieu sûr afin d'éviter une piqûre d'aiguille accidentelle. Si votre dose n'a pas été administrée, vous devez aussi communiquer avec votre professionnel de la santé pour discuter de la maîtrise de votre glycémie.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

- Si vous avez un trouble de la vue, N'UTILISEZ PAS le stylo sans l'aide d'une personne ayant reçu la formation nécessaire sur le stylo TRULICITY.
- Gardez le stylo hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

- Si vous avez des questions ou des problèmes concernant votre stylo injecteur à usage unique TRULICITY, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec Lilly au 1-888-545-5972.
- Pour en savoir plus au sujet du stylo injecteur à usage unique TRULICITY, visitez notre site Web au www.lilly.ca.

Fabriqué par :

Eli Lilly and Company
Pharmaceutical Delivery Systems
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, USA

Distribué par :

Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73
Toronto (Ontario)
M5X 1B1

TRULICITY est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

L'information contenue dans le présent document était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir l'information la plus récente, veuillez consulter notre site Web au www.lilly.ca ou communiquer directement avec nous au 1-888-545-5972.

© 2022, Eli Lilly and Company. Tous droits réservés.

Approuvé : août 2022

Le stylo injecteur TRULICITY répond aux normes actuelles d'exactitude de la dose et aux exigences fonctionnelles ISO 11608-1 et 11608-5.

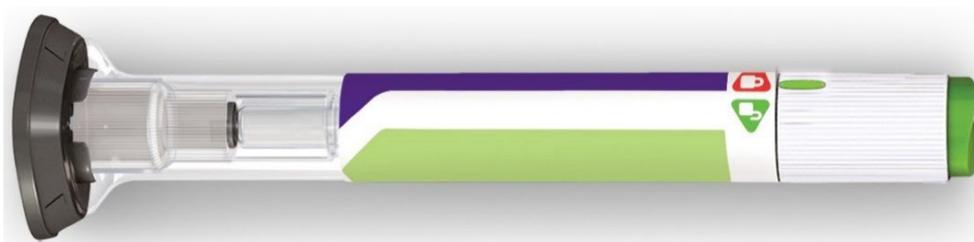
TRU3MG-0001-CA-IFU-20220825

TRULICITY®

dulaglutide pour injection

Pour administration sous-cutanée seulement

Stylo injecteur à usage unique dosé à 4,5 mg/0,5 mL, une fois par semaine



← Dépliez et posez les instructions à plat →



Lisez les instructions des deux côtés

www.lilly.ca



À PROPOS DU STYLO INJECTEUR À USAGE UNIQUE TRULICITY

Veuillez lire attentivement et entièrement le présent manuel et le feuillet de renseignements destiné aux patients avant d'utiliser le stylo injecteur à usage unique TRULICITY. Pour apprendre à utiliser correctement TRULICITY, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec Lilly au 1-888-545-5972.

- Le stylo injecteur à usage unique TRULICITY est un dispositif d'administration prérempli prêt à l'emploi à jeter après usage. Chaque stylo contient une dose hebdomadaire de TRULICITY (4,5 mg/0,5 mL). Chaque stylo doit être utilisé **une seule fois**.
- **TRULICITY doit être pris une fois par semaine**. Vous devrez peut-être placer un rappel sur votre calendrier vous indiquant à quel moment vous devez prendre votre prochaine dose.
- Le stylo a été conçu à partir des commentaires reçus des patients afin qu'il soit facile à utiliser.
- Lorsque vous poussez le bouton d'injection vert, le stylo insère automatiquement l'aiguille **dans votre peau**, injecte le médicament et retire l'aiguille **une fois l'injection terminée**.

AVANT DE COMMENCER



Retirez

le stylo du réfrigérateur.

N'enlevez pas le capuchon de la base avant d'être prêt à injecter.

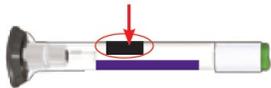
Afin de rendre l'injection plus confortable, laissez reposer le stylo à la température ambiante pendant environ 30 minutes. Ne le placez pas au four à micro-ondes et ne le passez pas sous l'eau chaude.



Vérifiez

l'étiquette pour vous assurer que vous avez le bon médicament et que la date de péremption n'est pas dépassée.

Date de péremption



Inspectez

le stylo pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé et inspectez la solution pour vous assurer qu'elle n'est pas trouble ou décolorée et qu'elle ne contient pas de particules.

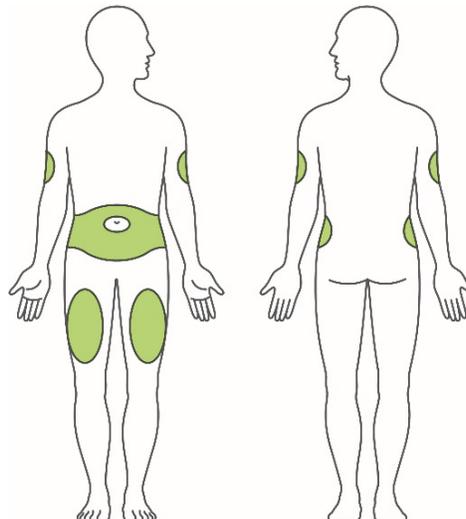


Préparez-vous

en vous lavant les mains.

CHOISISSEZ LE POINT D'INJECTION

- Votre professionnel de la santé peut vous aider à choisir le point d'injection qui vous convient le mieux.
- Vous pouvez injecter le médicament dans votre abdomen (ventre) ou votre cuisse.
- Une autre personne peut vous administrer le médicament dans la partie supérieure de votre bras.
- Changez de point d'injection chaque semaine (faites une rotation). Vous pouvez injecter le médicament dans la même partie de votre corps, mais assurez-vous de choisir un point d'injection différent dans cette région.



DEVANT

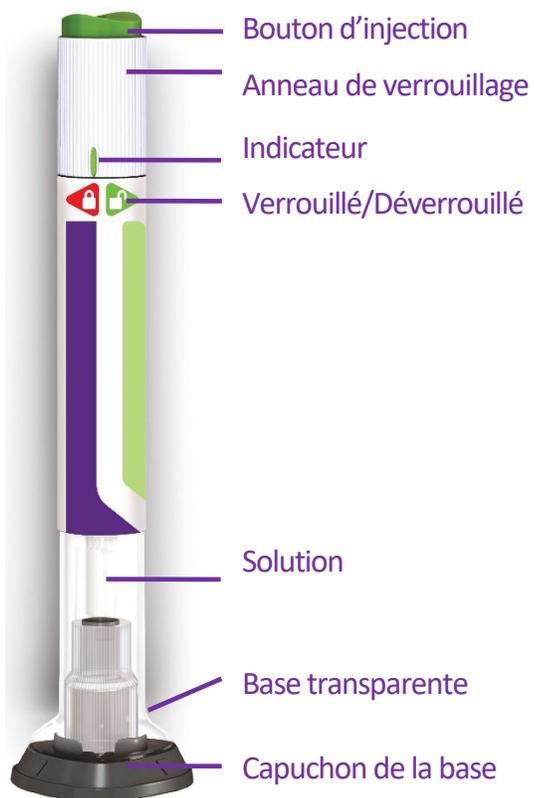
DERRIÈRE

À retenir :

- 1. RETIREZ LE CAPUCHON**
- 2. PLACEZ ET DÉVERROUILLEZ**
- 3. APPUYEZ ET MAINTENEZ**

Haut ►

Bas/ Extrémité
de l'aiguille ►



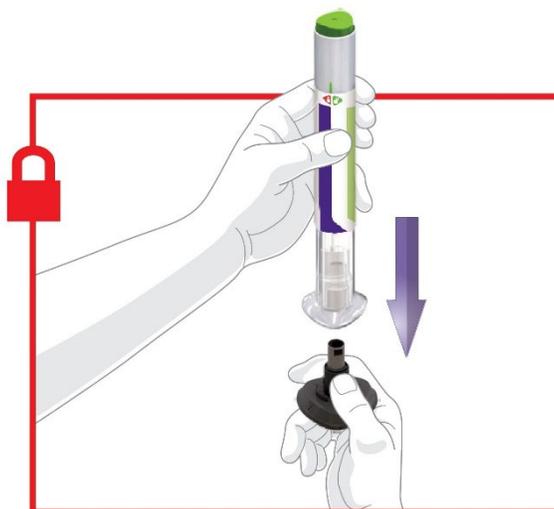
1 RETIREZ LE CAPUCHON

 Assurez-vous que le stylo est **verrouillé**.

- Tirez sur le capuchon de la base gris et jetez-le.

Ne remettez pas le capuchon en place – cela pourrait endommager l'aiguille.

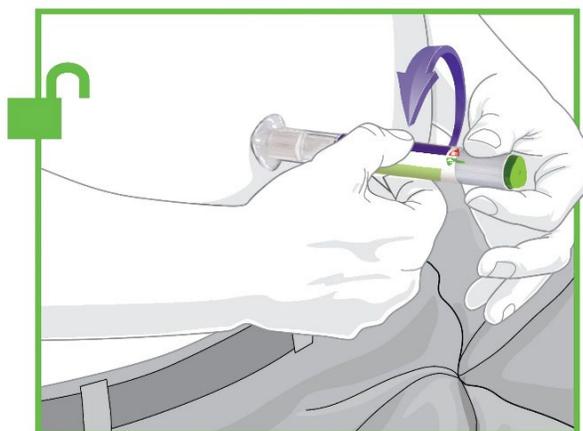
Ne touchez pas à l'aiguille.



2 PLACEZ ET DÉVERROUILLEZ

- Placez la base transparente bien à plat sur le point d'injection et appuyez-la fermement sur la peau.

 **Déverrouillez** en dévissant l'anneau de verrouillage.



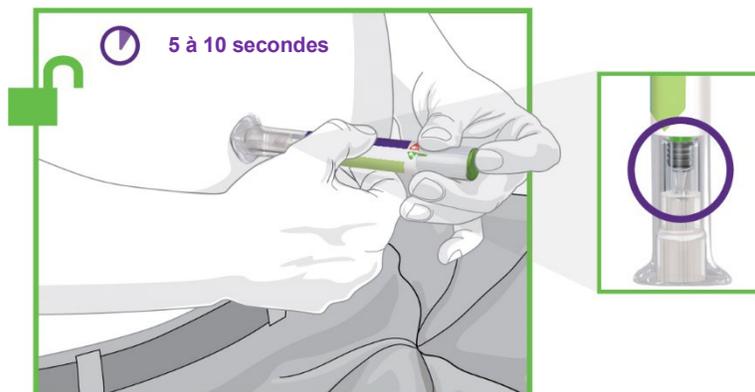
3 APPUYEZ ET MAINTENEZ

- Appuyez sur le bouton d'injection vert et maintenez-le enfoncé; vous entendrez un « clic » fort.

 Continuez à maintenir fermement la base transparente sur la peau jusqu'à ce que vous entendiez un deuxième « clic ». Cela indique que l'aiguille commencera à se rétracter dans 5 à 10 secondes.

- Retirez le stylo de votre peau.

Vous saurez que l'injection est terminée lorsque la pièce grise sera visible.



RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

Mise au rebut du stylo

Conservation et manipulation

Questions fréquentes

Autres renseignements

Pour de plus amples renseignements

MISE AU REBUT DU STYLO

- Jetez le stylo dans un contenant refermable pour la mise au rebut des objets pointus et tranchants (par exemple un contenant pour objets contaminés).
- Ne mettez pas le contenant rempli au recyclage.
- Informez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur les options pour mettre au rebut les contenants pour objets pointus et tranchants de façon adéquate dans votre région.
- Les instructions concernant la manipulation et la mise au rebut du stylo ne sont pas destinées à remplacer les politiques locales ou institutionnelles ni les directives de votre professionnel de la santé.



CONSERVATION ET MANIPULATION

- Le stylo comporte des pièces en verre. Manipulez-le avec soin. Si vous l'échappez sur une surface dure, ne l'utilisez pas. Utilisez plutôt un nouveau stylo pour votre injection.
- Conservez votre stylo au réfrigérateur.
- Si ce n'est pas possible, vous pouvez conserver votre stylo hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une durée maximale de 14 jours.
- Ne placez pas le stylo au congélateur. Si le stylo a été congelé, NE L'UTILISEZ PAS.
- Gardez le stylo TRULICITY loin de toute source directe de chaleur et de lumière.
- Pour obtenir de plus amples renseignements sur la conservation du stylo, veuillez lire le feuillet de renseignements destiné aux patients.

QUESTIONS FRÉQUENTES

Que faire s'il y a des bulles d'air dans le stylo?

La présence de bulles d'air est normale. Elles sont sans danger et ne changeront pas la dose.

Que faire si j'ai déverrouillé le stylo et appuyé sur le bouton d'injection vert avant d'avoir retiré le capuchon de la base?

Ne retirez pas le capuchon de la base. Jetez le stylo conformément aux directives. Injectez la dose en utilisant un autre stylo.

Que faire s'il y a une goutte de liquide au bout de l'aiguille lorsque j'enlève le capuchon de la base?

Il est normal d'apercevoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela ne change pas la dose.

Dois-je maintenir le bouton d'injection enfoncé jusqu'à la fin de l'injection?

Ce n'est pas nécessaire, mais cela pourrait vous aider à maintenir fermement le stylo en place contre votre peau.

Qu'est-ce que ça signifie si j'entends plus de deux « clics » pendant l'injection (deux « clics » forts et un plus faible)? Ai-je bien reçu la dose complète?

Certains patients peuvent entendre un faible « clic » juste avant le deuxième « clic » fort. Ce faible « clic » est un bruit normal du stylo. Ne retirez pas le stylo de la peau avant d'avoir entendu le deuxième « clic » fort.

Que faire s'il y a une goutte de liquide ou de sang sur ma peau après l'injection?

Cela est normal et ne changera pas la dose.

Je ne sais pas si mon stylo a fonctionné correctement.

Vérifiez si vous avez reçu votre dose. Si la pièce grise du stylo est visible, cela signifie que la dose a été administrée correctement (voir l'étape 3). Veuillez communiquer avec Lilly au 1-888-545-5972 pour obtenir de plus amples renseignements sur votre stylo. Entre-temps, conservez votre stylo dans un lieu sûr afin d'éviter une piqûre d'aiguille accidentelle. Si votre dose n'a pas été administrée, vous devez aussi communiquer avec votre professionnel de la santé pour discuter de la maîtrise de votre glycémie.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

- Si vous avez un trouble de la vue, N'UTILISEZ PAS le stylo sans l'aide d'une personne ayant reçu la formation nécessaire sur le stylo TRULICITY.
- Gardez le stylo hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

- Si vous avez des questions ou des problèmes concernant votre stylo injecteur à usage unique TRULICITY, communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec Lilly au 1-888-545-5972.

- Pour en savoir plus au sujet du stylo injecteur à usage unique TRULICITY, visitez notre site Web au www.lilly.ca.

Fabriqué par :

Eli Lilly and Company
Pharmaceutical Delivery Systems
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, USA

Distribué par :

Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73
Toronto (Ontario)
M5X 1B1

TRULICITY est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

L'information contenue dans le présent document était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir l'information la plus récente, veuillez consulter notre site Web au www.lilly.ca ou communiquer directement avec nous au 1-888-545-5972.

© 2022, Eli Lilly and Company. Tous droits réservés.

Approuvé : août 2022

Le stylo injecteur TRULICITY répond aux normes actuelles d'exactitude de la dose et aux exigences fonctionnelles ISO 11608-1 et 11608-5.

TRU4PT5MG-0001-CA-IFU-20220825