ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Byetta 5 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

Byetta 10 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose contient 5 microgrammes (µg) d'exénatide pour 20 microlitres (µL), (0,25 mg d'exénatide par mL).

Chaque dose contient 10 microgrammes (µg) d'exénatide pour 40 microlitres (µL), (0,25 mg d'exénatide par mL).

Excipient à effet notoire :
Byetta 5 µg : Chaque dose contient 44 µg de métacrésol.
Byetta 10 µg : Chaque dose contient 88 µg de métacrésol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Byetta est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :
- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémiants
- aux thiazolidinediones
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
- à la metformine et une thiazolidinedione

chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

Byetta est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Afin d'améliorer la tolérance, le traitement par l'exénatide à libération immédiate (Byetta) doit être démarré pendant au moins un mois à la dose de 5 µg d'exénatide, deux fois par jour.
La dose d'exénatide peut ensuite être augmentée à 10 µg deux fois par jour afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Des doses supérieures à 10 µg deux fois par jour, ne sont pas recommandées.

L'exénatide à libération immédiate est disponible en stylo prérempli contenant 5 µg ou 10 µg/dose.

L'exénatide à libération immédiate peut être administré à n'importe quel moment dans l'heure (60 minutes) précédant le petit-déjeuner et le dîner (ou précédant les 2 principaux repas de la journée ; les deux administrations devant être séparées d'environ 6 heures ou plus).
L'exénatide à libération immédiate ne doit pas être administré après un repas. En cas d'oubli d'une injection, le traitement sera continué par l'injection suivante telle qu'initialement prévue.

L'utilisation de l'exénatide à libération immédiate est recommandée chez les patients présentant un diabète de type 2 et déjà traités par metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone et/ou une insuline basale. L'utilisation de l'exénatide à libération immédiate peut être poursuivie lorsqu'une insuline basale est ajoutée au traitement existant. Quand l'exénatide à libération immédiate est associé à un traitement par metformine et/ou pioglitazone, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie n'est attendue comparé à la metformine ou la pioglitazone seule. Ainsi, en association avec l'exénatide à libération immédiate, le traitement par metformine et/ou pioglitazone peut être poursuivi à la même posologie. Quand l'exénatide à libération immédiate est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). Quand l'exénatide à libération immédiate est utilisé en association à l'insuline basale, la posologie de l'insuline basale doit être évaluée. Chez les patients ayant un risque accru d'hypoglycémie, une diminution de la posologie d'insuline basale doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

La dose quotidienne de l'exénatide à libération immédiate n'a pas à être adaptée en fonction des résultats de l'autosurveillance glycémique. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiants ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Byetta et de la réduction de l'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction de la dose d'insuline est recommandée.

Populations particulières :

Patients âgés
Chez les patients de plus de 70 ans, l'exénatide à libération immédiate doit être utilisé avec précaution. L'augmentation de dose de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence. L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée.

Atteinte de la fonction rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 à 80 mL/min) aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 à 50 mL/min), l'augmentation de la dose de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence (voir rubrique 5.2).

L'exénatide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 4.4).

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'exénatide chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2).
Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.2, cependant aucune recommandation concernant la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration
L'injection d'une dose se fera par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen, ou le bras.

L'exénatide à libération immédiate et l'insuline basale doivent être administrés en deux injections séparées.

Pour les instructions sur l'utilisation du stylo, se référer à la rubrique 6.6 et au manuel d'utilisation fourni avec la notice.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'exénatide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.
L'exénatide ne peut pas se substituer à l'insuline. Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés chez des patients insulino-dépendants après une interruption rapide de la prise d'insuline ou une réduction rapide de la dose d'insuline (voir rubrique 4.2).

L'exénatide à libération immédiate ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide à libération immédiate 5 µg.
L'exénatide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). L'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée est très limitée (voir rubrique 4.2).

Il y a eu des notifications spontanées peu fréquentes d'altération de la fonction rénale incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces évènements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.

Pancréatite aiguë
L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec l'exénatide. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, l'exénatide doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, l'exénatide ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.

Maladie gastro-intestinale sévère
L'exénatide n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux à type de nausées, de vomissements et de diarrhées. L'utilisation de l'exénatide n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.

Hypoglycémie
L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand l'exénatide à libération immédiate était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, par rapport à un sulfamide hypoglycémiant seul. Dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.
Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.

Perte de poids rapide
Une perte de poids supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez environ 5 % des patients traités par exénatide au cours d'essais cliniques. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. Les patients présentant une perte de poids rapide doivent être surveillés en ce qui concerne les signes et symptômes d'une cholélithiase.

Associations médicamenteuses
L'effet de l'exénatide à libération immédiate sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale. L'exénatide à libération immédiate doit donc être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments administrés par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide et ceux ayant une fenêtre thérapeutique étroite. Voir les recommandations spécifiques concernant la prise de ces médicaments en association avec l'exénatide à libération immédiate en rubrique 4.5.

En association avec les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, ou les autres agonistes des récepteurs au GLP-1, l'utilisation de l'exénatide à libération immédiate n'ayant pas été étudiée, son utilisation n'est pas recommandée.

Excipients
Ce médicament contient du métacrésol, qui peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

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

L'effet de l'exénatide à libération immédiate sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les patients recevant des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite ou des médicaments nécessitant une surveillance clinique importante devront être étroitement suivis. Ces médicaments doivent être pris toujours de la même manière par rapport à l'injection de d'exénatide à libération immédiate. Si ces médicaments doivent être administrés avec de la nourriture, les patients doivent être informés qu'ils doivent, si possible, les prendre au cours d'un repas non précédé d'une injection d'exénatide à libération immédiate.

Des médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend en particulier des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, doivent être pris au moins une heure avant l'injection de d'exénatide à libération immédiate ; les patients devront en être informés.

Les formulations gastrorésistantes contenant des substances sensibles à la dégradation au niveau de l'estomac, telles que les inhibiteurs des pompes à protons, doivent être prises au moins 1 heure avant l'injection de d'exénatide à libération immédiate, ou plus de 4 heures après.

Digoxine, lisinopril et warfarine
Un allongement du t_{max} d'environ 2 h a été observé quand la digoxine, le lisinopril ou la warfarine étaient administrés 30 min après l'exénatide. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la C_{max} ou l'ASC. Cependant, depuis la commercialisation, des notifications spontanées d'augmentation de l'INR ont été rapportées en cas d'association de la warfarine et de l'exénatide. Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR devra être étroitement surveillé lors de l'initiation et de l'augmentation de dose du traitement par l'exénatide à libération immédiate (voir rubrique 4.8).

Metformine et sulfamides hypoglycémiants
Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine ou des sulfamides hypoglycémiants n'est attendu avec l'exénatide à libération immédiate. Par conséquent, aucun horaire particulier concernant la prise de ces médicaments par rapport à l'injection de d'exénatide à libération immédiate n'est recommandé.

Paracétamol
Le paracétamol a été utilisé comme modèle médicamenteux afin d'évaluer l'effet d'exénatide sur la vidange gastrique. Après administration de 1000 mg de paracétamol et de 10 µg d'exénatide à libération immédiate, soit en même temps (0 h), soit 1 h, 2 h et 4 h après l'injection de d'exénatide à libération immédiate, les ASC de paracétamol étaient diminuées respectivement de 21 %, 23 %, 24 % et 14 % ; la C_{max} était également diminuée de 37 %, 56 %, 54 % et 41 % ; le t_{max} de 0,6 h pendant la période de contrôle était allongé respectivement à 0,9 h, 4,2 h, 3,3 h et 1,6 h. Par contre, l'ASC, la C_{max} et le t_{max} du paracétamol n'étaient pas significativement modifiés lorsque le paracétamol était administré une heure avant l'injection de d'exénatide à libération immédiate. Sur la base de ces résultats, aucun ajustement des doses de paracétamol n'est nécessaire.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase
Quand l'exénatide à libération immédiate (10 µg, 2 fois par jour) était associé à une dose unique de 40 mg de lovastatine, l'ASC et la C_{max} de la lovastatine étaient respectivement diminuées d'environ 40 % et 28 % ; le t_{max} étant allongé d'environ 4 heures par rapport à la lovastatine administrée seule. Des études cliniques contrôlées versus placebo d'une durée de 30 semaines ont montré que l'utilisation concomitante de l'exénatide à libération immédiate et des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase n'était pas associée à des modifications significatives des paramètres lipidiques (voir rubrique 5.1). Des variations des taux de LDL-Cholestérol ou de cholestérol total sont possibles, toutefois, aucun ajustement de dose n'est nécessaire. Les paramètres lipidiques doivent être surveillés régulièrement.

Ethinyl estradiol et lévonorgestrel
L'administration d'une association de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinyl estradiol et 150 µg de lévonorgestrel) une heure avant l'exénatide à libération immédiate (10 µg deux fois par jour) ne modifie pas l'ASC, la C_{max} et la C_{min} de l'éthinyl estradiol et du lévonorgestrel. L'administration du contraceptif oral 30 minutes après l'exénatide à libération immédiate ne modifie pas l'ASC mais induit une diminution de la C_{max} de l'éthinyl estradiol de 45 % et de la C_{max} du lévonorgestrel de 27-41 % ainsi qu'un retard de la T_{max} de 2-4 h du fait du ralentissement de la vidange gastrique. La significativité clinique de la diminution de la C_{max} est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

Population pédiatrique
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants
En cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement par l'exénatide doit être arrêté.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'exénatide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. L'exénatide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée.

Allaitement
Aucune donnée n'existe sur l'excrétion d'exénatide dans le lait humain. L'exénatide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fécondité
Aucune étude de fécondité n'a été conduite chez l'Homme.

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

L'exénatide a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsque l'exénatide est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline basale, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée). L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était les nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Des patients peuvent avoir une hypoglycémie quand l'exénatide à libération immédiate est associé aux sulfamides hypoglycémiants. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide à libération immédiate étaient d'intensité légère à modérée.

Depuis que l'exénatide à libération immédiate a été mis sur le marché, la pancréatite aiguë a été rapportée avec une fréquence indéterminée et l'insuffisance rénale aiguë a été rapportée peu fréquemment (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables de l'exénatide à libération immédiate rapportés dans les études cliniques et dans les notifications spontanées (non observés dans les essais cliniques, fréquence indéterminée) sont présentés dans le Tableau 1.

Dans les essais cliniques, les traitements de base incluaient metformine, thiazolidinediones, sulfamides hypoglycémiants, ou une association de médicaments hypoglycémiants oraux.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables de l'exénatide à libération immédiate identifiés à partir des essais cliniques et des notifications spontanées

Effets indésirables par système d'organe	**Fréquence**					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Thrombocytopénie d'origine médicamenteuse						X[3]
Affections du système immunitaire						
Réaction anaphylactique				X[1]		
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie (avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant) [2]	X[1]					
Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)	X[1]					
Diminution de l'appétit		X[1]				
Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées			X[1]			
Affections du système nerveux						
Céphalées[2]		X[1]				
Sensation vertigineuse		X[1]				
Dysgueusie			X[1]			
Somnolence			X[1]			
Affections gastro-intestinales						
Obstruction intestinale				X[1]		
Nausées	X[1]					
Vomissements	X[1]					
Diarrhée	X[1]					
Dyspepsie		X[1]				
Douleur abdominale		X[1]				
Reflux gastro-œsophagien		X[1]				
Distension abdominale		X[1]				
Pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4)						X[3]
Eructation			X[1]			
Constipation		X[1]				

Effets indésirables par système d'organe	**Fréquence**					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Flatulence		X[1]				
Retard de la vidange gastrique			X[1]			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Hyperhidrose [2]		X[1]				
Alopécie			X[1]			
Rash maculaire et papulaire						X[3]
Prurit, et/ou urticaire		X[1]				
Œdème angioneurotique						X[3]
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, dysfonctionnement rénal, augmentation de la créatinine sérique			X[1]			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Nervosité		X[1]				
Asthénie[2]		X[1]				
Réaction au site d'injection			X[1]			
Investigations						
Perte de poids			X[1]			
Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, quelques cas rapportés associés à des saignements						X[3]

[1]Fréquence basée sur les études terminées d'efficacité et de sécurité à long terme de l'exénatide à libération immédiate n=5763 au total (patients sous sulfamides hypoglycémiants n = 2971).

[2]Dans les études contrôlées versus insuline au cours desquelles étaient associées de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence de ces événements était similaire chez les patients traités par l'insuline et chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate.

[3]Données des notifications spontanées (dénominateur inconnu).

Lorsque l'exénatide à libération immédiate était utilisé en association à un traitement par insuline basale, les effets indésirables observés et leurs incidences étaient similaires à ceux observés dans les

essais cliniques contrôlés avec l'exénatide en monothérapie, ou associé à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, ou associé à une thiazolidinedione avec ou sans metformine.

Description des effets indésirables sélectionnés
Thrombocytopénie d'origine médicamenteuse
Une thrombocytopénie d'origine médicamenteuse, avec des anticorps anti-plaquettaires induits par l'exénatide, a été signalé dans le cadre du suivi post-commercialisation. La thrombocytopénie d'origine médicamenteuse est une réaction à médiation immunitaire qui est causée par des anticorps, médicament dépendant, ciblant les plaquettes. Ces anticorps entrainent une destruction des plaquettes en présence du médicament sensibilisant.

Hypoglycémie
Les études réalisées chez des patients traités par l'exénatide à libération immédiate et un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ont montré que l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo (respectivement 23,5 % et 25,2 % versus 12,6 % et 3,3 %) et semblait dépendre à la fois des doses de l'exénatide à libération immédiate et de celles du sulfamide hypoglycémiant.

Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes dans l'incidence ou la gravité des hypoglycémies avec exénatide comparé au placebo, en association avec une thiazolidinedione, avec ou sans metformine.
Une hypoglycémie était rapportée chez 11 % et 7 % des patients traités respectivement par exénatide et placebo.

La plupart des épisodes d'hypoglycémie étaient d'intensité légère à modérée, et ont été réversibles après administration orale de sucre.

Dans une étude de 30 semaines, lorsque l'exénatide à libération immédiate ou un placebo étaient ajoutés à un traitement préexistant par insuline basale (insuline glargine), la dose d'insuline basale avait été diminuée de 20% chez les patients ayant une $HbA_{1c} \leq 8,0$ %, selon le protocole de l'étude, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. L'insuline basale a été titrée dans les deux bras de traitement afin d'obtenir une valeur cible de glycémie à jeun (voir rubrique 5.1). Il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives dans l'incidence des épisodes d'hypoglycémies dans le groupe exénatide à libération immédiate comparé au groupe placebo (25 % et 29 % respectivement). Il n'y a pas eu d'épisode d'hypoglycémie majeure dans le bras exénatide à libération immédiate.

Dans une étude de 24 semaines, de l'insuline lispro protamine en suspension ou de l'insuline glargine ont été ajoutées à un traitement préexistant de l'exénatide à libération immédiate associé à la metformine seule, ou associé à la metformine et une thiazolidinedione. L'incidence des patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie mineure était respectivement de 18 % et 9 %, et une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient. Chez les patients dont le traitement préexistant comprenait également un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie mineur était respectivement de 48 % et 54 % et une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient.

Nausées
L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. Chez les patients traités avec 5 µg ou 10 µg d'exénatide à libération immédiate, 36 % ont présenté au moins un épisode de nausées. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée et étaient doses-dépendants. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence et la sévérité des nausées ont diminué avec la poursuite du traitement.

Dans les études contrôlées à long terme (16 semaines ou plus), l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 8 % chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate, de 3 % chez les patients traités par placebo et de 1 % chez les patients traités par l'insuline.
Chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées (4 % des patients) et des vomissements

(1 %). Chez les patients traités par placebo ou par insuline, l'incidence de sortie d'étude pour ces deux effets était de moins de 1 %.

Dans les études d'extension en ouvert à 82 semaines, les patients traités par l'exénatide à libération immédiate ont présenté des effets indésirables similaires à ceux observés lors des études contrôlées.

Réactions au site d'injection
Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez environ 5,1 % des patients recevant l'exénatide à libération immédiate dans les études contrôlées à long terme (16 semaines ou plus). Ces réactions ont généralement été d'intensité légère et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt de l'exénatide à libération immédiate.

Immunogénicité
Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par l'exénatide à libération immédiate peuvent développer des anticorps anti-exénatide.
Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps et est resté faible pendant 82 semaines.

Globalement, le pourcentage de patients avec anticorps positifs était cohérent dans les différents essais cliniques. Les patients développant des anticorps contre l'exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaisons) que ceux ne présentant pas d'anticorps anti-exénatide, mais ont par ailleurs des fréquences et des types d'effets indésirables similaires.
Dans les trois études contrôlées versus placebo (n=963), 38 % des patients présentaient un taux faible d'anticorps anti-exénatide à 30 semaines. Dans ce groupe de patients, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était généralement comparable à celui observé chez les patients ne présentant pas d'anticorps. Six pour cent des patients présentaient un taux plus élevé d'anticorps à 30 semaines. Environ la moitié de ces 6 % (3 % du nombre total de patients ayant reçu l'exénatide à libération immédiate dans les études contrôlées), n'ont pas présenté de réponse glycémique apparente à l'exénatide à libération immédiate.
Dans trois études contrôlées comparatives versus insuline (n=790), l'efficacité et les effets indésirables observés ont été comparables chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate, quel que soit le taux d'anticorps.

L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide, provenant d'une étude à long terme non contrôlée, n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).

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

4.9 Surdosage

Les signes et les symptômes d'un surdosage peuvent comporter des nausées importantes, des vomissements importants et des concentrations de glucose sanguin qui diminuent rapidement. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adéquat (pouvant être administré par voie parentérale) doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analogues du Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), code ATC : A10BJ01.

Mécanisme d'action
L'exénatide est un agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) présentant plusieurs actions hypoglycémiantes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). La séquence d'acides aminés de l'exénatide correspond partiellement à celle du GLP-1 humain. *In vitro*, l'exénatide se lie et active les récepteurs humains connus du GLP-1, son mécanisme d'action utilisant l'AMP cyclique et/ou d'autres voies de transmission intracellulaires.

L'exénatide augmente de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Lorsque la glycémie diminue, la sécrétion d'insuline diminue. Quand l'exénatide était associé à la metformine seule, aucune augmentation de l'incidence des hypoglycémies n'a été observée par rapport à la metformine seule. Ceci peut être dû au mécanisme insulino-sécréteur glucose-dépendant (voir rubrique 4.4).

L'exénatide inhibe la sécrétion de glucagon, connue pour être anormalement élevée dans le diabète de type 2. Des concentrations plus faibles de glucagon conduisent à une diminution de la production de glucose hépatique. En réponse à une hypoglycémie, l'exénatide n'inhibe cependant pas la réponse normale du glucagon et celle d'autres hormones.

L'exénatide ralentit la vidange gastrique diminuant ainsi le taux d'absorption intestinal du glucose.

Effets pharmacodynamiques
L'exénatide à libération immédiate améliore le contrôle glycémique des patients présentant un diabète de type 2 en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et post-prandiales.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

Etudes de l'exénatide à libération immédiate ajouté à un traitement préexistant par metformine, sulfamide hypoglycémiant ou les deux.
Les essais cliniques ont inclus 3945 patients (2997 traités avec l'exénatide), 56 % étaient des hommes et 44 % des femmes, 319 patients (230 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 70 ans et plus et 34 patients (27 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 75 ans et plus.

Les trois études contrôlées versus placebo ont montré que l'exénatide à libération immédiate diminuait l'HbA_{1c} et le poids chez les patients traités pendant 30 semaines, en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant ou une association des deux. Ces diminutions d'HbA_{1c} étaient généralement observées 12 semaines après le début du traitement (voir tableau 2). Dans le sous-groupe des 137 patients traités par 10 µg 2 fois par jour et ayant participé à la fois aux études contrôlées versus placebo et à la phase d'extension en ouvert, la diminution de l'HbA_{1c} s'est maintenue et la perte de poids s'est poursuivie pendant au moins 82 semaines.

Tableau 2 : Résultats regroupés des études contrôlées versus placebo sur 30 semaines (patients en intention de traiter)

	Placebo	Exénatide à libération immédiate 5 µg, deux fois par jour	Exénatide à libération immédiate 10 µg, deux fois par jour
N	483	480	483
Taux de l'HbA_{1c} (%) à l'inclusion	8,48	8,42	8,45
Variation de l'HbA_{1c} (%) depuis l'inclusion	-0,08	-0,59	-0,89
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} ≤7 %	7,9	25,3	33,6
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA_{1c} ≤7 % (patients ayant terminé les études)	10,0	29,6	38,5
Poids à l'inclusion (kg)	99,26	97,10	98,11
Variation de poids depuis l'inclusion (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

Des études comparatives versus insuline ont montré que l'exénatide à libération immédiate (5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 10 µg deux fois par jour) associé à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant améliore de façon significative (statistiquement et cliniquement) le contrôle glycémique, mesuré par une diminution de l'HbA_{1c}. Une étude de 26 semaines a montré que cet effet était comparable à celui de l'insuline glargine (à la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline était de 24,9 UI/jour, les doses allant de 4 à 95 UI/jour) ; et à celui de l'insuline asparte biphasique dans une étude de 52 semaines (à la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline était de 24,4 UI/jour, les doses allant de 3 à 78 UI/jour). L'exénatide à libération immédiate a diminué respectivement de 1,13 et 1,01 %, les HbA_{1c} initiales qui étaient de 8,21 (n=228) et 8,6 % (n=222) alors que l'insuline glargine a diminué de 1,10 % l'HbA_{1c} initiale de 8,24 % (n=227) et l'insuline asparte biphasique a diminué de 0,86 % l'HbA_{1c} initiale de 8,67 % (n=224). Une diminution de poids de 2,3 kg (2,6 % du poids initial) a été observée avec l'exénatide à libération immédiate dans l'étude de 26 semaines, cette perte de poids étant de 2,5 kg (2,7 % du poids initial) dans l'étude de 52 semaines, alors que le traitement par insuline a été associé à une prise de poids. Les différences entre le traitement par l'exénatide à libération immédiate et les traitements comparateurs étaient de -4,1 kg dans l'étude de 26 semaines et -5,4 kg dans l'étude de 52 semaines. Après injection de l'exénatide à libération immédiate, une diminution significative des glycémies post-prandiales a été observée par autosurveillance des glycémies capillaires sur 7 points (avant et après les repas, ainsi qu'à 3 h du matin), par rapport à l'insuline. Chez les patients traités par insuline, les glycémies avant les repas étaient généralement plus faibles que chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate. Les moyennes des glycémies sur 24 heures étaient identiques entre l'exénatide à libération immédiate et l'insuline. Dans ces études, l'incidence des hypoglycémies était identique avec l'exénatide à libération immédiate ou l'insuline.

Etudes de l'exénatide à libération immédiate ajouté à un traitement pré-existant par metformine, thiazolidinedione ou les deux

Deux études contrôlées versus placebo ont été conduites : une de 16 et une de 26 semaines, avec 121 et 111 patients sous exénatide à libération immédiate et 112 et 54 patients sous placebo respectivement. Les patients avaient un traitement pré-existant avec une thiazolidinedione, avec ou sans metformine. Dans les groupes de patients sous exénatide à libération immédiate, 12 % étaient traités par thiazolidinedione et l'exénatide à libération immédiate et 82 % étaient traités par thiazolidinedione, metformine et l'exénatide à libération immédiate.

Dans l'étude sur 16 semaines, une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} a été observée chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate (5 µg deux fois par jour pendant

4 semaines puis 10 µg deux fois par jour) par rapport au placebo (respectivement -0,7 % versus +0,1 %) ainsi qu'une diminution significative du poids (-1,5 versus 0 kg). L'étude sur 26 semaines a montré des résultats similaires avec des réductions statistiquement significatives de l'HbA_{1c} initiale comparé au placebo (-0,8 % versus -0,1 %). Il n'y a pas eu de différence significative du poids entre les groupes (-1,4 versus -0,8 kg par rapport au poids initial).
L'incidence des hypoglycémies était similaire quand l'exénatide à libération immédiate était utilisé en association à une thiazolidinedione, par rapport au placebo en association à une thiazolidinedione. L'expérience chez les patients de plus de 65 ans et chez les patients présentant une insuffisance rénale est limitée. Les autres effets indésirables observés et leurs incidences étaient similaires à ceux constatés dans les études à 30 semaines contrôlées avec un sulfamide hypoglycémiant, la metformine ou les deux.

Etudes de l'exénatide à libération immédiate en association à l'insuline basale
Dans une étude de 30 semaines, l'exénatide à libération immédiate (5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 10 µg deux fois par jour) ou un placebo ont été ajoutés à l'insuline glargine (avec ou sans metformine, pioglitazone ou les deux). Pendant cette étude, l'insuline glargine a été titrée dans les deux bras de traitement en utilisant un algorithme qui reflète les pratiques cliniques courantes pour obtenir une glycémie à jeun d'approximativement 5,6 mmol/L. L'âge moyen des sujets traités était de 59 ans et la durée du diabète était en moyenne de 12,3 ans.

A la fin de l'étude, l'exénatide à libération immédiate (n=137) a démontré une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} et du poids par rapport au placebo (n=122). L'exénatide à libération immédiate a diminué l'HbA_{1c} de 1,7 % (pour une HbA_{1c} initiale de 8,3 %) alors que sous placebo, l'HbA_{1c} a diminué de 1,0 % (pour une HbA_{1c} initiale de 8,5 %). Le pourcentage de patients atteignant une HbA_{1c} <7% et une HbA_{1c} ≤6,5% était de 56 % et 42 % avec l'exénatide à libération immédiate et de 29 % et 13 % avec le placebo. Une perte de poids de 1,8 kg par rapport à un poids initial de 95 kg a été observée avec l'exénatide à libération immédiate alors qu'un gain de poids de 1,0 kg par rapport à un poids initial de 94 kg a été observé avec le placebo.

Dans le bras exénatide à libération immédiate, la dose d'insuline a été augmentée de 13 unités/jour comparativement à 20 unités/jour pour le bras placebo. L'exénatide à libération immédiate a diminué la glycémie à jeun de 1,3 mmol/L comparé à 0,9 mmol/L pour le placebo. Une diminution significative des glycémies post-prandiales a été observée dans le bras exénatide à libération immédiate par rapport au placebo au petit déjeuner (- 2,0 versus – 0,2 mmol/L) et au diner (- 1,6 versus + 0,1 mmol/L). Pour le repas du midi, il n'y a pas eu de différence entre les deux traitements.

Dans une étude de 24 semaines, de l'insuline lispro protamine en suspension ou de l'insuline glargine ont été ajoutées à un traitement préexistant avec l'exénatide à libération immédiate associé à la metformine, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou à la metformine et la pioglitazone. L'HbA1c a diminué de 1,2 % (n=170) et de 1,4 % (n=167) respectivement, pour une valeur initiale de 8,2 %. Une augmentation de poids de 0,2 kg a été observée pour les patients traités par insuline lispro protamine en suspension et une augmentation de poids de 0,6 kg a été observée pour les patients traités par insuline glargine, pour une valeur initiale de 102 kg et 103 kg, respectivement.

Dans une étude ouverte de non-infériorité de 30 semaines, contrôlée versus un comparateur actif, la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'exénatide à libération immédiate (n=315) versus une insuline lispro titrée et administrée trois fois par jour (n=312) en ajout d'un traitement de fond optimisé avec insuline glargine basale et metformine chez les patients diabétiques de type 2 ont été évaluées.

Après une phase d'optimisation de l'insuline basale (OIB), les patients avec une HbA_{1c} > 7,0 % ont été randomisés avec pour chacun ajout soit de l'exénatide à libération immédiate soit d'insuline lispro à leur traitement préexistant d'insuline glargine et de metformine. Dans les deux groupes de traitement, les patients ont continué à titrer leur dose d'insuline glargine en utilisant un algorithme qui reflète les pratiques cliniques courantes.

Tous les patients assignés au groupe exénatide à libération immédiate ont initialement reçu 5 µg deux fois par jour pendant quatre semaines. Après quatre semaines, leur dose a été augmentée à 10 µg deux

fois par jour. Les patients du groupe traité par l'exénatide à libération immédiate ayant une $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ à la fin de la phase OIB ont réduit leur dose d'insuline glargine d'au moins 10%.

L'exénatide à libération immédiate a diminué l'HbA_{1c} de 1,1 % (pour une HbA_{1c} initiale de 8,3%) et l'insuline lispro a diminué l'HbA_{1c} de 1,1 % (pour une HbA_{1c} initiale de 8,2%), la non-infériorité de l'exénatide à libération immédiate comparé à l'insuline lispro a donc été démontrée. La proportion de patients atteignant une $HbA_{1c} < 7$ % était de 47,9 % avec l'exénatide à libération immédiate et de 42,8 % avec l'insuline lispro. Une perte de 2,6 kg du poids initial de 89,9 kg a été observée avec l'exénatide à libération immédiate alors qu'un gain de poids de 1,9 kg du poids initial de 89,3 kg a été observé avec l'insuline lispro.

Lipides à jeun
Aucun effet délétère sur les paramètres lipidiques n'a été observé avec l'exénatide à libération immédiate. Une tendance à la diminution des triglycérides a été observée avec la perte de poids.

Fonction bêta-cellulaire
Une amélioration de la fonction des cellules bêta a été observée dans les essais cliniques réalisés avec l'exénatide à libération immédiate, évaluée grâce au modèle d'homéostasie de la fonction des cellules bêta (HOMA-B) et par le rapport proinsuline/insuline.
Chez 13 patients diabétiques de type 2, en réponse à un bolus intraveineux de glucose, une étude pharmacodynamique a démontré une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une amélioration de la seconde phase de sécrétion d'insuline.

Poids corporel
Chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate, une diminution du poids corporel a été observée indépendamment de la présence de nausées. Les études contrôlées à long terme, jusqu'à 52 semaines, ont cependant montré que la diminution était plus importante dans le groupe de patients présentant au moins un épisode de nausées (diminution moyenne de 2,4 kg versus 1,7 kg).

Une diminution de la prise alimentaire due à une diminution de l'appétit et à une augmentation de la satiété a été montrée lors de l'administration d'exénatide.

Population pédiatrique
L'agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études avec l'exénatide à libération immédiate dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration sous-cutanée d'exénatide chez des patients présentant un diabète de type 2, le pic de concentration plasmatique moyen est atteint en 2 heures.
Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 µg d'exénatide, la concentration moyenne du pic d'exénatide (C_{max}) était de 211 pg/mL et l'aire sous la courbe ($ASC_{0\text{-}inf}$) moyenne était de 1036 pg •h/mL.
L'exposition de l'exénatide augmente de manière proportionnelle dans la marge thérapeutique de 5 µg à 10 µg. Des expositions similaires ont été obtenues avec des administrations sous-cutanées d'exénatide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution
Après administration sous-cutanée d'une dose unique d'exénatide, le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide est de 28 L.

Biotransformation et élimination
Des études précliniques ont montré que l'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. Dans les études cliniques, la clairance apparente

moyenne de l'exénatide est de 9 L/heure, et la demi-vie terminale moyenne est de 2,4 heures. Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose.

Populations particulières

Atteinte de la fonction rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min) à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min), la clairance de l'exénatide est légèrement diminuée par rapport à la clairance observée chez des sujets ayant une fonction rénale normale respectivement de 13 % et de 36 %.
Chez les patients présentant une maladie rénale terminale et dialysés, la clairance est significativement diminuée de 84 % (voir rubrique 4.2).

Atteinte de la fonction hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exénatide étant principalement éliminé par le rein, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier les concentrations sanguines de l'exénatide.

Sexe et race

Le sexe et la race n'ont aucune influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de l'exénatide.

Patients âgés

Les données contrôlées à long terme chez les patients âgés sont limitées, mais suggèrent que jusqu'à environ 75 ans, il n'y a pas de modifications importantes de l'exposition à l'exénatide.
Dans une étude de pharmacocinétique chez des patients présentant un diabète de type 2, l'administration d'exénatide (10 µg) a entraîné une augmentation moyenne de l'ASC de l'exénatide de 36 % chez 15 sujets âgés de 75 à 85 ans, par rapport à 15 sujets de 45 à 65 ans. Cette augmentation est susceptible d'être liée à une fonction rénale diminuée dans le groupe le plus âgé (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Lors d'une étude de pharmacocinétique en dose unique réalisée chez 13 patients diabétiques de type 2 âgés de 12 à 16 ans, l'administration de l'exénatide (5 µg) s'est traduite par une ASC et une C_{max} légèrement plus basses (de 16 % pour l'ASC et de 25 % pour la C_{max}) que celles observées chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'Homme.

Après administration d'exénatide à des rates pendant 2 ans, une augmentation de l'incidence des adénomes bénins des cellules thyroïdiennes C a été observée à la dose la plus élevée de 250 µg/kg/jour, dose ayant entrainé une exposition plasmatique à l'exénatide, 130 fois supérieure à celle obtenue en clinique humaine.
L'incidence n'était pas statistiquement différente une fois ajustée à la survie. Il n'y avait pas d'effet cancérigène chez les rats mâles et chez les souris des deux sexes.

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité ou la gestation.
Des doses élevées d'exénatide en milieu de gestation ont entrainé des effets sur le squelette chez les souris ainsi qu'une diminution de la croissance fœtale chez les souris et les lapins.
L'exposition à des doses élevées en fin de gestation et pendant l'allaitement a diminué la croissance néonatale chez les souris exposées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Métacrésol
Mannitol
Acide acétique glacial
Acétate de sodium trihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Stylo en cours d'utilisation : 30 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Pendant l'utilisation
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Le stylo ne doit pas être conservé avec l'aiguille fixée dessus.
Replacer le capuchon sur le stylo pour le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche en verre de type I avec un piston en caoutchouc (bromobutyle), un joint en caoutchouc, et sertie par une capsule en aluminium. Chaque cartouche est assemblée dans un stylo injecteur jetable (stylo).

5 µg : Chaque stylo prérempli contient 60 doses (environ 1,2 mL de solution).
10 µg : Chaque stylo prérempli contient 60 doses (environ 2,4 mL de solution).

L'emballage contient 1 ou 3 stylos. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les aiguilles ne sont pas fournies.

Les aiguilles des Laboratoires Becton Dickinson peuvent être utilisées avec le stylo Byetta.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il faut informer le patient qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

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

Instructions pour l'utilisation
Byetta est à usage personnel uniquement.
Les instructions pour l'utilisation du stylo, jointes à la notice, doivent être attentivement suivies.
Le stylo ne doit pas être conservé avec l'aiguille fixée dessus.
Byetta ne doit pas être utilisé si des particules sont visibles ou si la solution est trouble et/ou colorée.

Ne pas utiliser Byetta s'il a été congelé.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/362/001- 4

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

Date de la première autorisation : 20 novembre 2006
Date du dernier renouvellement : 20 juillet 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten (B 674:5)
SE-151 85 Södertälje
Suède

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK 10 2NA
Royaume-Uni

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Byetta 5 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
exénatide

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

Chaque dose contient 5 microgrammes d'exénatide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, eau pour préparations injectables.
Contient également du métacrésol. Voir la notice du conditionnement pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 stylo (60 doses)
3 stylos (3 x 60 doses)

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Deux fois par jour

Lire la notice et le manuel d'utilisation du stylo avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Jeter le stylo 30 jours après la première utilisation.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Pendant l'utilisation : A conserver pendant 30 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas conserver le stylo avec l'aiguille fixée dessus.
Replacer le capuchon du stylo afin de le protéger de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/362/001
EU/1/06/362/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

byetta 5

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Byetta 5 µg injection
exénatide
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

60 doses (1,2 mL)

6. AUTRES

AstraZeneca AB

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Byetta 10 microgrammes solution injectable en stylo prérempli
exénatide

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

Chaque dose contient 10 microgrammes d'exénatide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, eau pour préparations injectables.
Contient également du métacrésol. Voir la notice du conditionnement pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 stylo (60 doses)
3 stylos (3 x 60 doses)

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Deux fois par jour

Lire la notice et le manuel d'utilisation du stylo avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Jeter le stylo 30 jours après la première utilisation.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Pendant l'utilisation : A conserver pendant 30 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas conserver le stylo avec l'aiguille fixée dessus.
Replacer le capuchon du stylo afin de le protéger de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/362/003
EU/1/06/362/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

byetta 10

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Byetta 10 µg injection
exénatide
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

60 doses (2,4 mL)

6. AUTRES

AstraZeneca AB

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Byetta 5 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
Byetta 10 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
exénatide

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ? :

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

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

Byetta contient la substance active exénatide. C'est un médicament injectable utilisé pour améliorer le contrôle glycémique des patients adultes présentant un diabète de type 2 (non insulino-dépendant).

Byetta doit être utilisé avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou des insulines basales ou d'action prolongée (autres médicaments du diabète). Votre médecin vous a prescrit Byetta en plus de ces autres traitements afin d'améliorer votre glycémie. Continuez à suivre cependant votre régime alimentaire et votre programme d'activité physique.

Vous êtes diabétique parce que votre organisme ne produit plus suffisamment d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang ou parce que votre organisme n'est plus capable d'utiliser correctement cette insuline. Le médicament contenu dans Byetta aide votre organisme à augmenter la production d'insuline lorsque votre glycémie est élevée.

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

N'utilisez jamais Byetta :

- Si vous êtes allergique à l'exénatide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère spécialisé/e dans le diabète avant d'utiliser Byetta pour les points suivants :

- Utilisation de ce médicament en association avec un sulfamide hypoglycémiant, car un épisode d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut survenir. Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère spécialisé/e dans le diabète si vous avez un doute sur le fait que vous prenez ou non un sulfamide hypoglycémiant.
- Si vous avez un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique (une affection dangereuse qui peut survenir en cas de diabète), vous ne devez pas prendre ce médicament.
- Comment injecter ce médicament. Il doit être injecté uniquement sous la peau, et ne doit pas être injecté dans une veine ou un muscle.
- Si vous avez des troubles graves dus à une vidange gastrique ralentie ou des difficultés à digérer, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée. La substance active de ce médicament ralentissant la vidange gastrique, les aliments passent plus lentement dans votre estomac.
- Si vous avez déjà eu une inflammation du pancréas (pancréatite) (voir rubrique 4).
- Si vous perdez du poids trop rapidement (plus de 1,5 kg par semaine) parlez-en à votre médecin car cela peut causer des problèmes comme des calculs biliaires.
- Si vous avez une maladie rénale grave ou si vous êtes sous dialyse, l'utilisation de Byetta n'est pas recommandée. Chez les patients ayant des problèmes rénaux, l'expérience avec ce médicament est limitée.

Byetta n'est pas une insuline et ne doit donc pas être utilisé comme un substitut d'une insuline.

Enfants et adolescents

Ne pas utiliser ce médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car il n'y a pas d'expérience avec ce médicament dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Byetta

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, particulièrement :

- les médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2 qui fonctionnent comme Byetta (ex : le liraglutide et l'exénatide à libération prolongée), car prendre ces médicaments avec Byetta n'est pas recommandé.
- les médicaments utilisés pour fluidifier le sang (anticoagulants), ex : la warfarine, car vous aurez besoin d'une surveillance supplémentaire des variations d'INR (mesure de la fluidité du sang) pendant l'initiation du traitement avec ce médicament.

Demandez à votre médecin si vous devez changer l'heure à laquelle vous prenez d'autres médicaments, car ce médicament ralentit la vidange de l'estomac et peut modifier l'effet des médicaments nécessitant un passage rapide dans l'estomac, par exemple :
- Les comprimés ou gélules résistants à l'acidité de l'estomac (par exemple les médicaments qui réduisent l'acidité de l'estomac (inhibiteurs de la pompe à protons)) qui ne doivent pas rester trop longtemps dans l'estomac, devraient être pris une heure avant ou quatre heures après ce médicament.
- Certains antibiotiques devraient être pris une heure avant votre injection de Byetta.
- Si certains médicaments doivent être pris au cours d'un repas, il est préférable de les prendre lors d'un repas au cours duquel ce médicament n'est pas administré.

Byetta avec des aliments

Prenez ce médicament à n'importe quel moment dans l'heure **précédant** le repas. (voir rubrique 3 "Comment utiliser Byetta"). Ce médicament **ne doit pas** être pris **après** votre repas.

Grossesse et allaitement

Les éventuels effets délétères de ce médicament sur le fœtus ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament, car il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Le passage de l'exénatide dans le lait maternel n'est pas établi. De ce fait, ce médicament ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de ce médicament avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline peut entraîner un épisode d'hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang).
L'hypoglycémie peut diminuer votre capacité de concentration. Vous devez garder à l'esprit ce problème dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie ou celles d'autres personnes en danger (par exemple, conduire un véhicule ou utiliser une machine).

Byetta contient du métacrésol.
Le métacrésol peut entraîner des réactions allergiques.

Byetta contient du sodium
Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement "sans sel".

3. Comment utiliser Byetta

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

Deux dosages de Byetta sont disponibles : Byetta 5 microgrammes et Byetta 10 microgrammes. Votre médecin pourra vous demander de commencer Byetta 5 microgrammes deux fois par jour. Après l'utilisation de Byetta 5 microgrammes deux fois par jour pendant 30 jours, votre médecin pourra augmenter votre dose par Byetta 10 microgrammes deux fois par jour.

Si vous avez plus de 70 ans ou que vous avez des problèmes aux reins, cela peut prendre plus de 30 jours pour que vous tolériez le dosage de Byetta à 5 microgrammes ; il est donc possible que votre médecin n'augmente pas votre dosage.

Une injection de votre stylo prérempli vous délivrera votre dose. Ne modifiez pas votre dose sans l'avis de votre médecin.

Vous devez injecter ce médicament à n'importe quel moment dans l'heure **précédant** le petit-déjeuner et le dîner ou avant vos deux principaux repas de la journée.
Les deux injections doivent cependant être séparées par un délai d'environ 6 heures ou plus.
Ne prenez pas ce médicament **après** votre repas.

Vous devez injecter ce médicament sous la peau (injection sous-cutanée) dans la cuisse, au niveau de l'estomac (abdomen) ou dans le bras. Si vous utilisez Byetta et une insuline vous devez faire deux injections séparées.

Vous n'aurez **pas** besoin de contrôler quotidiennement votre glycémie pour sélectionner la dose de Byetta. Cependant, si vous prenez également un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline, votre médecin pourra vous demander de surveiller votre glycémie afin d'ajuster éventuellement votre dose de sulfamide ou d'insuline. Si vous utilisez de l'insuline, votre médecin vous expliquera comment réduire la dose d'insuline et vous recommandera de surveiller plus régulièrement votre glycémie afin d'éviter de développer une hyperglycémie (glycémie élevée) et une acidocétose diabétique (une

complication du diabète survenant lorsque l'organisme ne parvient pas à dégrader le glucose à cause d'une insuffisance d'insuline).

Consultez le manuel d'utilisation de votre stylo Byetta.

Votre docteur ou votre infirmier/ère doit vous donner les instructions pour injecter correctement Byetta avant de l'utiliser pour la première fois.

Les aiguilles des Laboratoires Becton Dickinson peuvent être utilisées avec le stylo Byetta. Les aiguilles ne sont pas fournies.

Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection et jetez-la après chaque injection. Ce médicament vous a été personnellement prescrit ; ne partagez jamais votre stylo avec qui que ce soit.

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

Si vous avez utilisé plus de ce médicament que vous n'auriez dû, parlez-en à un médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. L'utilisation d'une dose trop importante de ce médicament peut entraîner des nausées, des vomissements, des étourdissements ou les symptômes révélateurs d'une diminution du taux de sucre dans le sang (voir rubrique 4).

Si vous oubliez d'utiliser Byetta

Si vous oubliez une dose de ce médicament, ne prenez pas cette dose et prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle. **Ne prenez pas** de dose double ou n'augmentez pas la dose de votre prochaine injection pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Byetta

Si vous pensez devoir arrêter d'utiliser ce médicament, consultez votre médecin avant. Votre taux de sucre dans le sang peut être affecté si vous arrêtez d'utiliser ce médicament.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Des réactions allergiques graves (réactions anaphylactiques) ont été rarement rapportées (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000).

Consultez votre médecin immédiatement si vous ressentez un des symptômes suivants
- Gonflement du visage, de la langue ou de la gorge (angioedème)
- Eruptions cutanées, démangeaisons et gonflement rapide des tissus du cou, du visage, de la bouche ou de la gorge
- Difficultés à avaler
- Urticaire et difficultés à respirer

Des cas d'inflammations du pancréas (pancréatite) ont été observés (fréquence indéterminée) chez les patients recevant ce médicament. Une pancréatite peut être une affection médicale grave, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

- Parlez-en à votre médecin si vous avez déjà eu une pancréatite, des calculs biliaires, si vous avez été alcoolique ou si vous avez eu des taux de triglycérides très élevés. Que vous preniez ce

médicament ou non, ces affections médicales peuvent augmenter le risque que vous soyez atteint d'une pancréatite, ou d'en être atteint une nouvelle fois.

- ARRETEZ de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin si vous présentez des douleurs **importantes et persistantes** au niveau de l'estomac, avec ou sans vomissements, parce que vous pouvez avoir une inflammation du pancréas (pancréatite).

Effets indésirables **très fréquents** (pouvant affecter plus d'un patient sur 10) :
- nausées (les nausées sont plus fréquentes lorsqu'il s'agit de la première utilisation de ce médicament mais diminuent avec le temps chez la plupart des patients),
- des vomissements,
- diarrhées
- hypoglycémie

Lorsque ce médicament est utilisé en association avec un médicament contenant un **sulfamide hypoglycémiant ou une insuline**, des épisodes d'hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang), d'intensité généralement légère à modérée peuvent survenir très fréquemment. Il peut être nécessaire de diminuer la dose du sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline lorsque vous utilisez ce médicament. Les signes et les symptômes d'une hypoglycémie peuvent se traduire par des maux de tête, une somnolence, une faiblesse, des sensations de vertige, une confusion, une irritabilité, une sensation de faim, des palpitations, une transpiration, un sentiment de nervosité. Votre médecin vous dira comment traiter cet épisode d'hypoglycémie.

Effets indésirables **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 10) :
- des vertiges
- des maux de tête
- une nervosité
- une constipation
- une douleur abdominale
- des ballonnements
- une indigestion
- des démangeaisons (avec ou sans éruption cutanée)
- une flatulence (des gaz)
- une augmentation de la transpiration
- une perte d'énergie et de force
- des brûlures d'estomac
- une diminution de l'appétit

Ce médicament peut diminuer votre appétit, la quantité de nourriture que vous mangez et votre poids. Parlez-en à votre médecin si vous perdez du poids trop rapidement (plus d'1,5 kg par semaine) car cela peut causer des problèmes comme des calculs biliaires.

Effets indésirables **peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 100) :
- une diminution de la fonction rénale
- une déshydratation, généralement associée à des nausées, vomissements et/ou diarrhées
- un goût inhabituel dans la bouche,
- des rots,
- des réactions au site d'injection (rougeurs).
- une somnolence
- une chute de cheveux
- une perte de poids
- un retard de la vidange gastrique

Effets indésirables **rares** (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 1 000):
- une obstruction intestinale (blocage au niveau des intestins)

Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)
Par ailleurs, d'**autres effets indésirables** ont été rapportés :

- saignements ou ecchymoses plus facilement qu'en temps normal dus à un faible niveau de plaquettes sanguines.
- des modifications de l'INR (mesure de la coagulation du sang) ont été rapportées lorsque Byetta était associé à la warfarine.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère spécialisé/e dans le diabète. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Byetta

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

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

A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 ºC). Pendant son utilisation, gardez votre stylo à une température ne dépassant pas 25°C pendant 30 jours. Jetez le stylo Byetta usagé après 30 jours, même s'il reste du produit dans le stylo.

Replacez le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière. Ne pas congeler. Jetez tout stylo Byetta qui a été congelé.

Ne pas utiliser ce médicament, si vous remarquez des particules dans la solution, ou si celle-ci est trouble ou colorée.

Ne pas conserver le stylo avec l'aiguille fixée dessus. Si l'aiguille reste fixée dessus, ceci peut entraîner l'écoulement de produit du stylo ou la formation de bulles d'air dans la cartouche.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Byetta

- La substance active est l'exénatide.
- Deux stylos préremplis sont disponibles. L'un est pour administrer des doses de 5 microgrammes et l'autre des doses de 10 microgrammes.
- Chaque dose de Byetta 5 microgrammes solution injectable (injection) contient 5 microgrammes d'exénatide dans 20 microlitres.
- Chaque dose de Byetta 10 microgrammes solution injectable (injection) contient 10 microgrammes d'exénatide dans 40 microlitres.
- Chaque millilitre (mL) de solution injectable contient 0,25 milligrammes (mg) d'exénatide.
- Les autres composants sont : le métacrésol (44 microgrammes/dose dans Byetta 5 microgrammes solution injectable et 88 microgrammes/dose dans Byetta 10 microgrammes

solution injectable), le mannitol, l'acide acétique glacial, l'acétate de sodium trihydraté et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Comment se présente Byetta et contenu de l'emballage extérieur

Byetta est une solution limpide et incolore (solution injectable) contenue dans une cartouche en verre dans un stylo. Vous ne pouvez plus réutiliser le stylo lorsqu'il est vide. Chaque stylo contient 60 doses pour administrer 2 injections par jour pendant 30 jours.

Byetta est disponible en boîtes de 1 ou 3 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant
AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten (B 674:5)
SE-151 85 Södertälje
Suède

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK 10 2NA
Royaume-Uni

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlande

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

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 244 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 10 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

MANUEL D'UTILISATION DU STYLO
Byetta 5 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
(exénatide)

SOMMAIRE DU MANUEL D'UTILISATION

Rubrique 1 - CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR SUR VOTRE STYLO BYETTA
Rubrique 2 - PRÉPARATION : POUR LES NOUVEAUX UTILISATEURS OU LES NOUVEAUX STYLOS
Rubrique 3 - UTILISATION EN ROUTINE : POUR LES PERSONNES QUI ONT LEUR STYLO PRÊT
Rubrique 4 - QUESTIONS FREQUEMMENT POSÉES : POUR LES QUESTIONS RELATIVES AU STYLO

Rubrique 1. CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR SUR VOTRE STYLO BYETTA

Avant de commencer, veuillez lire complètement cette rubrique. Puis consultez la rubrique 2 « Préparation ».

AVANT d'utiliser votre stylo Byetta, veuillez lire attentivement ces instructions. Lisez également la notice d'information de l'utilisateur fournie dans la boîte du stylo Byetta.

Vous devez utiliser correctement le stylo afin d'obtenir les meilleurs bénéfices de Byetta. Le non-respect de ces instructions peut entraîner une dose incorrecte, endommager le stylo ou entrainer une infection.

Ces instructions ne remplacent pas le dialogue avec votre professionnel de santé à propos de votre état de santé ou de votre traitement. Si vous avez des problèmes pour utiliser votre stylo Byetta, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

INFORMATIONS IMPORTANTES CONCERNANT VOTRE STYLO BYETTA

- Byetta doit être injecté deux fois par jour, le stylo contient suffisamment de produit pour être utilisé pendant 30 jours. Vous n'avez pas à mesurer les doses, le stylo mesure chaque dose pour vous.
- **NE TRANSFÉREZ PAS LE PRODUIT CONTENU DANS LE STYLO BYETTA DANS UNE SERINGUE.**
- Si l'un des éléments de votre stylo semble cassé ou endommagé, n'utilisez pas le stylo.
- **Ne partagez avec personne votre stylo et vos aiguilles car cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux.**
- L'utilisation de ce stylo par des personnes aveugles ou malvoyantes n'est pas recommandée sans l'aide d'une tierce personne formée à l'utilisation du stylo.
- Les médecins, infirmier/ères ou autre personnel soignant doivent respecter les pratiques locales ou institutionnelles concernant la manipulation des aiguilles.
- **Pour une technique d'injection hygiénique, veuillez respecter les recommandations de votre médecin, votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.**
- Suivez les instructions de la Rubrique 2 uniquement pour la préparation d'un nouveau stylo avant sa première utilisation.
- Les instructions de la Rubrique 3 de ce manuel doivent être suivies à chaque injection.

INFORMATIONS CONCERNANT LES AIGUILLES D'INJECTION

Votre stylo Byetta peut être utilisé avec les aiguilles pour stylo injecteur des Laboratoires Becton Dickinson.

Dois-je utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection ?
- Oui. Ne pas réutiliser les aiguilles.
- Retirez l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection. Cela permet d'éviter l'écoulement du produit, la formation de bulles d'air, l'obstruction des aiguilles et de diminuer le risque d'infection.
- N'appuyez jamais sur le bouton d'injection du stylo si une aiguille n'est pas fixée sur le stylo.

Comment jeter mes aiguilles ?
- Jetez les aiguilles usagées dans un récipient résistant à la perforation ou selon les recommandations de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.
- Ne jetez pas le stylo avec une aiguille fixée dessus.

CONSERVATION DE VOTRE STYLO BYETTA

Comment dois-je conserver mon stylo Byetta ?
- Conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- Ne pas congeler. Jetez tout stylo Byetta qui a été congelé.
- Au cours des 30 jours d'utilisation, votre stylo Byetta doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Remettez le capuchon sur le stylo pour le protéger de la lumière.
- Ne conservez pas le stylo Byetta avec une aiguille fixée dessus. Si l'aiguille reste fixée sur le stylo, cela peut entraîner un écoulement du médicament du stylo Byetta ou la formation de bulles d'air dans la cartouche.

Tenez votre stylo et les aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.

Combien de temps puis-je utiliser un stylo Byetta ?
- Utilisez le stylo Byetta seulement durant les 30 jours suivant la première utilisation.
- **Jetez le stylo Byetta utilisé après 30 jours, même s'il contient encore du produit.**
- Notez ci-après la date de première utilisation de votre stylo ainsi que la date à laquelle le stylo doit être jeté (30 jours après) :

Date de première utilisation :

Date à laquelle le stylo doit être jeté :

- Ne pas utiliser Byetta après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'étui du stylo après 'EXP'. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Comment dois-je nettoyer mon stylo Byetta ?
- Si nécessaire, nettoyez l'extérieur du stylo avec un chiffon propre et humide.
- Des particules blanches peuvent apparaître à l'extrémité extérieure de la cartouche au cours de l'utilisation normale du stylo. Vous pouvez les retirer grâce à une lingette ou une compresse imbibée d'alcool.

Veuillez consulter la notice d'information de Byetta accompagnant le manuel d'utilisation. Pour plus d'informations, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Rubrique 2. PRÉPARATION

Lisez et suivez les instructions de cette rubrique uniquement après avoir lu la rubrique 1- « Ce que vous devez savoir sur votre stylo Byetta ».

Préparez votre nouveau stylo uniquement avant de l'utiliser pour la première fois. La « **Préparation d'un Nouveau Stylo** » ne doit être réalisée qu'**une seule fois**. **Ne répétez pas** la « Préparation d'un nouveau stylo » lors de l'utilisation en routine du stylo, sinon vous allez manquer de Byetta avant la fin des 30 jours d'utilisation.

COMPOSANTS DU STYLO BYETTA

Capuchon bleu du stylo | Cartouche | Byetta liquide | Étiquette | Fenêtre de lecture | Bague de dosage | Bouton d'injection

COMPOSANTS DE L'AIGUILLE
(Aiguilles non fournies)

Capuchon externe | Capuchon interne | Aiguille | Languette de papier

SYMBOLES APPARAISSANT DANS LA FENÊTRE DE LECTURE

- la bague de dosage est prête à être tirée
- la bague de dosage est prête à être tournée sur la position de dose
- le stylo est prêt à injecter 5 microgrammes (µg)
- la bague de dosage est enfoncée et le stylo est prêt à être réinitialisé

PRÉPARATION D'UN NOUVEAU STYLO – NE RÉALISER CETTE ÉTAPE QU'UNE SEULE FOIS

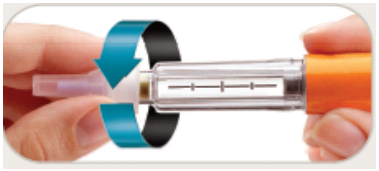
ETAPE A Vérifiez le Stylo

- Lavez-vous les mains avant d'utiliser le stylo.
- Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous utilisez bien le stylo Byetta 5 microgrammes.
- Retirez le capuchon bleu du stylo.

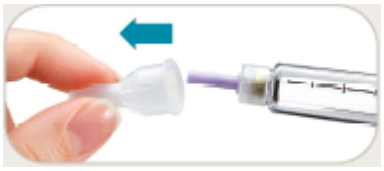
Vérifiez l'aspect de Byetta dans la cartouche. Le liquide doit être limpide, incolore et sans particule. N'utilisez pas votre stylo si ce n'est pas le cas.

Remarque : la présence d'une petite bulle d'air dans la cartouche est normale**.**

ETAPE B Fixez l'Aiguille



- Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.
- **Fixez** le capuchon externe de l'aiguille de façon **bien droite** sur le stylo, puis **vissez** l'aiguille jusqu'à la butée.



- Retirez le capuchon externe de l'aiguille. **Ne** le jetez **pas**. Le capuchon externe de l'aiguille sera utilisé lorsque vous retirerez l'aiguille du stylo après l'injection.

- Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Une petite goutte de liquide peut apparaître. Ceci est normal.

ETAPE C Sélectionnez la Dose

- Vérifiez que la flèche apparaît dans la fenêtre de lecture. Si ce n'est pas le cas, tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre **jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- **Tirez la bague de dosage jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- **Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle s'arrête** au chiffre 5. Assurez-vous que le chiffre 5 avec la ligne en-dessous soit situé au centre de la fenêtre de lecture.

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au chiffre 5, consultez la question 9 de la rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE D Préparez le Stylo

- Pointez l'aiguille du stylo vers le haut et vers l'extérieur.

APPUYEZ & MAINTENEZ

- **Placez votre pouce sur le bouton d'injection et appuyez fermement sur le bouton jusqu'à la butée,** puis maintenez le bouton d'injection enfoncé **en comptant lentement jusqu'à 5.**
- **Si vous ne voyez pas un jet ou quelques gouttes de produit sortir de l'extrémité de l'aiguille, répétez les Étapes C et D.**

- La préparation du stylo est terminée lorsqu'un triangle apparaît au centre de la fenêtre de lecture ET lorsque vous avez vu un jet ou quelques gouttes sortir de l'extrémité de l'aiguille.

Remarque : Si, après avoir répété quatre fois les étapes C et D, vous ne voyez pas de liquide s'écouler de l'aiguille, consultez la question 3 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE E Terminez la Préparation d'un Nouveau Stylo

- **Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- La préparation du nouveau stylo est maintenant terminée. Ne répétez pas les étapes de la Rubrique 2 pour l'utilisation du stylo en routine sinon vous allez manquer de Byetta avant la fin des 30 jours d'utilisation.
- Vous êtes maintenant prêt(e) à vous injecter votre première dose de Byetta.
- **Concernant les instructions sur la manière d'injecter votre première dose de routine, allez à l'Étape 3 de la Rubrique 3.**

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage, consultez la question 9 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

Rubrique 3. UTILISATION EN ROUTINE

Maintenant que vous avez terminé la préparation du nouveau stylo, suivez la Rubrique 3 pour **toutes** vos injections.

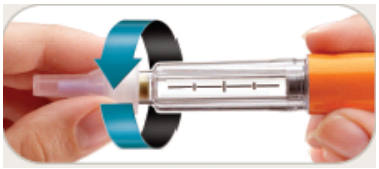
ETAPE 1 Vérifiez le Stylo

- Lavez-vous les mains avant d'utiliser le stylo.
- Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous utilisez bien le stylo 5 microgrammes.
- Retirez le capuchon bleu du stylo.

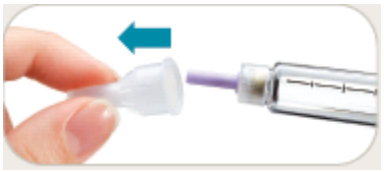
- Vérifiez l'aspect de Byetta dans la cartouche.
- Le liquide doit être limpide, incolore et sans particule. N'utilisez pas votre stylo si ce n'est pas le cas.

Remarque : La présence d'une petite bulle d'air ne vous nuira pas et n'affectera pas votre dose.

ETAPE 2 Fixez l'Aiguille



- Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.
- **Fixez** le capuchon externe de l'aiguille **de façon bien droite** sur le stylo, puis **vissez** l'aiguille jusqu'à la butée.



- Retirez le capuchon externe de l'aiguille. **Ne** le jetez **pas**. Le capuchon externe de l'aiguille sera utilisé lorsque vous retirerez l'aiguille du stylo après l'injection.

- Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Une petite goutte de liquide peut apparaître. Ceci est normal.

Remarque : si l'aiguille n'est pas fixée correctement, vous pouvez ne pas avoir votre dose complète.

ETAPE 3 Sélectionnez la Dose

- Vérifiez que la flèche apparaît dans la fenêtre de lecture. Si ce n'est pas le cas, tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre **jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- **Tirez la bague de dosage jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- **Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle s'arrête** au chiffre 5. Assurez-vous que le chiffre 5 avec la ligne en-dessous soit situé au centre de la fenêtre de lecture.

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au chiffre 5, consultez la question 9 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE 4 Injectez la Dose

- Tenez le stylo fermement.
- Eviter de pincer la peau fortement avant l'injection. Enfoncez l'aiguille dans la peau en suivant la technique d'injection **hygiénique** recommandée par votre médecin, votre pharmacien ou par votre infirmier/ère.

APPUYEZ ET MAINTENEZ

- **Placez votre pouce sur le bouton d'injection et appuyez fermement sur le bouton jusqu'à la butée,** puis maintenez le bouton d'injection enfoncé **en comptant lentement jusqu'à 5** pour que votre dose complète soit administrée.
- Maintenez la pression sur le bouton d'injection pendant que vous retirez l'aiguille de votre peau, cela assure le maintien du médicament hors de la cartouche. Consultez la **question 4** de la rubrique **Questions Fréquemment Posées**.

- L'injection est terminée lorsqu'un triangle apparaît au centre de la fenêtre de lecture.
- Le stylo est maintenant prêt à être réinitialisé.

Remarque : Si vous observez plusieurs gouttes de Byetta sortir de l'aiguille après l'injection, c'est que le bouton d'injection n'a pas été poussé jusqu'à la butée. Consultez la question 5 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE 5 Réinitialisez le Stylo

- **Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

Remarque : Cela doit être effectué après chaque injection.

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage ou si votre stylo fuit, votre dose complète n'a pas été administrée. Consultez les questions 5 et 9 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE 6 Retirez et Éliminez l'Aiguille

- Remettez soigneusement le capuchon externe sur l'aiguille.
- **Retirez l'aiguille après chaque injection.** Cela permet d'éviter une fuite du liquide.

- Dévissez l'aiguille.
- Replacez le capuchon bleu sur le stylo avant de le ranger.

- Jetez les aiguilles dans un récipient résistant à la perforation ou selon les recommandations de votre médecin, votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.

ETAPE 7 Conservez votre Stylo pour la Prochaine Dose

- Conservez correctement votre stylo Byetta. (Pour plus d'information, consultez « **Conservation de votre stylo Byetta** » dans la rubrique 1 de ce manuel d'utilisation)
- Quand il est temps de vous administrer votre prochaine dose de routine, allez à l'**Étape 1 de la Rubrique 3** et répétez les Étapes 1 à 7.

Rubrique 4. QUESTIONS FREQUEMMENT POSÉES

1. Est-ce que je dois effectuer la « Préparation d'un Nouveau Stylo » avant chaque injection ?

- Non. La « Préparation d'un nouveau stylo » doit être effectuée uniquement **une seule fois**, juste avant la première utilisation de chaque nouveau stylo.
- L'objectif de la préparation est de s'assurer que votre stylo Byetta est prêt à être utilisé pour les 30 prochains jours.
- **Si vous répétez la « Préparation d'un Nouveau Stylo » avant chaque injection de routine, vous n'aurez pas suffisamment de Byetta pour les 30 jours d'utilisation.** La faible quantité de Byetta utilisée lors de la « Préparation d'un Nouveau Stylo » n'affectera pas la quantité de Byetta pour les 30 jours de traitement.

2. Pourquoi y-a t-il des bulles d'air dans la cartouche ?

- La présence d'une petite bulle d'air est normale. Cela ne vous nuira pas et n'affectera pas votre dose.

- Si le stylo est conservé avec une aiguille fixée dessus, des bulles d'air peuvent se former dans la cartouche. **Ne** conservez **pas** le stylo avec une aiguille fixée dessus.

3. Que dois-je faire si Byetta ne sort pas de l'extrémité de l'aiguille après quatre essais lors de la « Préparation d'un Nouveau Stylo » ?

- Retirez l'aiguille en remettant soigneusement le capuchon externe sur l'aiguille. Dévissez l'aiguille et jetez-la correctement.
- Fixez une nouvelle aiguille et répétez **les Étapes B à E de la « Préparation d'un Nouveau Stylo »**, à la rubrique 2 de ce manuel d'utilisation. Une fois que vous observez plusieurs gouttes ou un jet de liquide sortir de l'extrémité de l'aiguille, la préparation est terminée.

4. Pourquoi est-ce que je vois des particules dans la cartouche après avoir terminé mon injection ?

Des particules ou un changement de couleur peuvent apparaître dans la cartouche après une injection. Cela peut se produire si la peau est pincée trop fortement ou si la pression sur le bouton d'injection est relâchée avant de retirer l'aiguille de la peau.

5. Pourquoi est-ce que je vois Byetta s'écouler de mon aiguille après avoir terminé mon injection ?

Il est normal d'observer une seule goutte à l'extrémité de l'aiguille après que votre injection soit terminée. Si vous observez plusieurs gouttes :

- Il se peut que vous n'ayez pas reçu votre dose complète. **Ne** vous injectez **pas** de dose supplémentaire. **Consultez votre professionnel de santé pour savoir comment gérer une dose incomplète.**
- Pour éviter cela lors de votre prochaine injection, **appuyez fermement et maintenez** le bouton d'injection enfoncé en **comptant lentement jusqu'à 5** (consultez l'**Étape 4 de la Rubrique 3 : Injection de la Dose**).

6. Que signifient les flèches ?

Les flèches signifient que vous êtes prêt pour la prochaine étape. Ces flèches montrent le sens pour tirer ou tourner la bague de dosage à l'étape suivante. Ce symbole signifie que la bague de dosage est poussée et que le stylo est prêt à être réinitialisé.

7. Comment puis-je savoir si l'injection est terminée ?

L'injection est terminée lorsque :

- Vous avez fermement appuyé sur le bouton d'injection **jusqu'à la butée,**

et

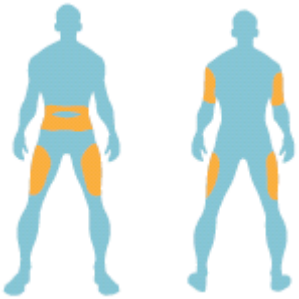
- **Vous avez compté lentement jusqu'à 5** tout en maintenant le bouton d'injection enfoncé avec l'aiguille encore dans votre peau,

et

- Le triangle apparaît au centre de la fenêtre de lecture.

8. Où dois-je m'injecter Byetta ?
Byetta doit être injecté dans votre abdomen, votre cuisse ou dans le haut du bras, en suivant la technique d'injection recommandée par votre médecin, votre pharmacien ou par votre infirmier/ère.

Devant Derrière



9. Que dois-je faire si je ne peux pas tirer, tourner ou pousser la bague de dosage ?
Vérifiez le symbole dans la fenêtre de lecture. Suivez les étapes décrites ci-après.

Si la flèche est présente dans la fenêtre de lecture :

- Tirez la bague de dosage jusqu'à ce que la flèche apparaisse.

Si la flèche est présente dans la fenêtre de lecture et que la bague de dosage ne peut pas être tournée :

- Il est possible que la cartouche de votre stylo Byetta ne contienne plus suffisamment de liquide pour administrer une dose complète. Une faible quantité de Byetta restera toujours dans la cartouche. Si la cartouche contient une faible quantité de Byetta ou si elle paraît vide, procurez-vous un nouveau stylo Byetta.

Si la flèche et une partie du chiffre sont présentes dans la fenêtre de lecture et que la bague de dosage ne peut être poussée :

- La bague de dosage n'a pas été tournée jusqu'au bout. Continuez à tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le chiffre soit au centre de la fenêtre de lecture.

Si une partie du chiffre et une partie du triangle sont présentes dans la fenêtre de lecture et que la bague de dosage ne peut être poussée :

- L'aiguille peut être bouchée, déformée ou mal fixée.
- Fixez une nouvelle aiguille. Assurez-vous que l'aiguille est vissée de façon bien droite sur le stylo.
- Appuyez fermement et à fond sur le bouton d'injection. Byetta doit sortir de l'extrémité de l'aiguille.

Si le triangle est présent dans la fenêtre de lecture et que la bague de dosage ne peut être tournée :

- Le bouton d'injection n'a pas été poussé à fond et une dose complète n'a pas été administrée. **Consultez votre professionnel de santé pour savoir comment gérer une dose complète.**
- Suivez ces étapes afin de réinitialiser votre stylo pour votre prochaine injection :
  - Appuyez fermement sur le bouton d'injection **jusqu'à la butée**. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5**. Puis tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage, l'aiguille est peut-être bouchée. Remplacez l'aiguille et répétez l'étape ci-dessus.

- Pour la prochaine dose, assurez-vous de **pousser fermement et de maintenir** enfoncé le bouton d'injection et **de compter lentement jusqu'à 5** avant de retirer l'aiguille de votre peau.

Veuillez consulter la notice d'information de l'utilisateur accompagnant le manuel d'utilisation. Pour plus d'information, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

MANUEL D'UTILISATION DU STYLO
Byetta 10 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
(exénatide)

SOMMAIRE DU MANUEL D'UTILISATION

Rubrique 1 - CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR SUR VOTRE STYLO BYETTA
Rubrique 2 - PRÉPARATION : POUR LES NOUVEAUX UTILISATEURS OU LES NOUVEAUX STYLOS
Rubrique 3 - UTILISATION EN ROUTINE : POUR LES PERSONNES QUI ONT LEUR STYLO PRÊT
Rubrique 4 - QUESTIONS FREQUEMMENT POSÉES : POUR LES QUESTIONS RELATIVES AU STYLO

Rubrique 1. CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR SUR VOTRE STYLO BYETTA

Avant de commencer, veuillez lire complètement cette rubrique. Puis consultez la rubrique 2 « Préparation ».

AVANT d'utiliser votre stylo Byetta, veuillez lire attentivement ces instructions. Lisez également la notice d'information de l'utilisateur fournie dans la boîte du stylo Byetta.

Vous devez utiliser correctement le stylo afin d'obtenir les meilleurs bénéfices de Byetta. Le non-respect de ces instructions peut entraîner une dose incorrecte, endommager le stylo ou entrainer une infection.

Ces instructions ne remplacent pas le dialogue avec votre professionnel de santé à propos de votre état de santé ou de votre traitement. Si vous avez des problèmes pour utiliser votre stylo Byetta, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

INFORMATIONS IMPORTANTES CONCERNANT VOTRE STYLO BYETTA

- Byetta doit être injecté deux fois par jour, le stylo contient suffisamment de produit pour être utilisé pendant 30 jours. Vous n'avez pas à mesurer les doses, le stylo mesure chaque dose pour vous.
- **NE TRANSFÉREZ PAS LE PRODUIT CONTENU DANS LE STYLO BYETTA DANS UNE SERINGUE.**
- Si l'un des éléments de votre stylo semble cassé ou endommagé, n'utilisez pas le stylo.
- **Ne partagez avec personne votre stylo et vos aiguilles car cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux.**
- L'utilisation de ce stylo par des personnes aveugles ou malvoyantes n'est pas recommandée sans l'aide d'une tierce personne formée à l'utilisation du stylo.
- Les médecins, infirmier/ères ou autre personnel soignant doivent respecter les pratiques locales ou institutionnelles concernant la manipulation des aiguilles.
- **Pour une technique d'injection hygiénique, veuillez respecter les recommandations de votre médecin, votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.**
- Suivez les instructions de la Rubrique 2 uniquement pour la préparation d'un nouveau stylo avant sa première utilisation.
- Les instructions de la Rubrique 3 de ce manuel doivent être suivies à chaque injection.

INFORMATIONS CONCERNANT LES AIGUILLES D'INJECTION

Votre stylo Byetta peut être utilisé avec les aiguilles pour stylo injecteur des Laboratoires Becton Dickinson.

Dois-je utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection ?
- Oui. Ne pas réutiliser les aiguilles.
- Retirez l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection. Cela permet d'éviter l'écoulement du produit, la formation de bulles d'air, l'obstruction des aiguilles et de diminuer le risque d'infection.
- N'appuyez jamais sur le bouton d'injection du stylo si une aiguille n'est pas fixée sur le stylo.

Comment jeter mes aiguilles ?
- Jetez les aiguilles usagées dans un récipient résistant à la perforation ou selon les recommandations de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.
- Ne jetez pas le stylo avec une aiguille fixée dessus.

CONSERVATION DE VOTRE STYLO BYETTA

Comment dois-je conserver mon stylo Byetta ?
- Conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- Ne pas congeler. Jetez tout stylo Byetta qui a été congelé.
- Au cours des 30 jours d'utilisation, votre stylo Byetta doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Remettez le capuchon sur le stylo pour le protéger de la lumière.
- Ne conservez pas le stylo Byetta avec une aiguille fixée dessus. Si l'aiguille reste fixée sur le stylo, cela peut entraîner un écoulement du médicament du stylo Byetta ou la formation de bulles d'air dans la cartouche.

Tenez votre stylo et les aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.

Combien de temps puis-je utiliser un stylo Byetta ?
- Utilisez le stylo Byetta seulement durant les 30 jours suivant la première utilisation.
- **Jetez le stylo Byetta utilisé après 30 jours même s'il contient encore du produit.**
- Notez ci-après la date de première utilisation de votre stylo ainsi que la date à laquelle le stylo doit être jeté (30 jours après) :

Date de première utilisation :
Date à laquelle le stylo doit être jeté :

- Ne pas utiliser Byetta après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'étui du stylo après 'EXP'. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Comment dois-je nettoyer mon stylo Byetta ?
- Si nécessaire, nettoyez l'extérieur du stylo avec un chiffon propre et humide.
- Des particules blanches peuvent apparaître à l'extrémité extérieure de la cartouche au cours de l'utilisation normale du stylo. Vous pouvez les retirer grâce à une lingette ou une compresse imbibée d'alcool.

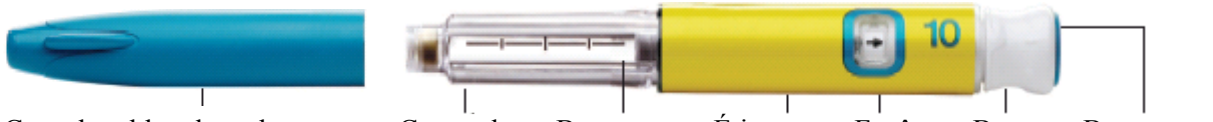
Veuillez consulter la notice d'information de Byetta accompagnant le manuel d'utilisation. Pour plus d'informations, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Rubrique 2. PRÉPARATION

Lisez et suivez les instructions de cette rubrique uniquement après avoir lu la rubrique 1- « Ce que vous devez savoir sur votre stylo Byetta ».

Préparez votre nouveau stylo uniquement avant de l'utiliser pour la première fois. La « **Préparation d'un Nouveau Stylo** » ne doit être réalisée qu'une **seule fois**. **Ne répétez pas** la « Préparation d'un nouveau stylo » lors de l'utilisation en routine du stylo, sinon vous allez manquer de Byetta avant la fin des 30 jours d'utilisation.

COMPOSANTS DU STYLO BYETTA



Capuchon bleu du stylo | Cartouche | Byetta liquide | Étiquette | Fenêtre de lecture | Bague de dosage | Bouton d'injection

COMPOSANTS DE L'AIGUILLE
(Aiguilles non fournies)

Capuchon externe | Capuchon interne | Aiguille | Languette de papier

SYMBOLES APPARAISSANT DANS LA FENÊTRE DE LECTURE

- la bague de dosage est prête à être tirée
- la bague de dosage est prête à être tournée sur la position de dose
- le stylo est prêt à injecter 10 microgrammes (µg)
- la bague de dosage est enfoncée et le stylo est prêt à être réinitialisé

PRÉPARATION D'UN NOUVEAU STYLO – NE RÉALISER CETTE ÉTAPE QU'UNE SEULE FOIS

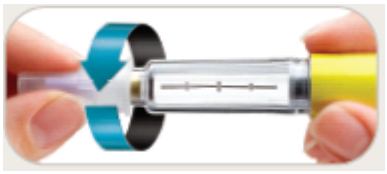
ETAPE A Vérifiez le Stylo

- Lavez-vous les mains avant d'utiliser le stylo.
- Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous utilisez bien le stylo Byetta 10 microgrammes.
- Retirez le capuchon bleu du stylo.

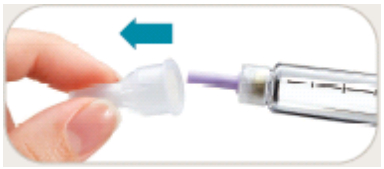
Vérifiez l'aspect de Byetta dans la cartouche. Le liquide doit être limpide, incolore et sans particule. N'utilisez pas votre stylo si ce n'est pas le cas.

Remarque : la présence d'une petite bulle d'air dans la cartouche est normale**.**

ETAPE B Fixez l'Aiguille



- Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.
- **Fixez** le capuchon externe de l'aiguille de façon **bien droite** sur le stylo, puis **vissez** l'aiguille jusqu'à la butée.



- Retirez le capuchon externe de l'aiguille. **Ne** le jetez **pas**. Le capuchon externe de l'aiguille sera utilisé lorsque vous retirerez l'aiguille du stylo après l'injection.

- Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Une petite goutte de liquide peut apparaître. Ceci est normal.

ETAPE C Sélectionnez la Dose

- Vérifiez que la flèche apparaît dans la fenêtre de lecture. Si ce n'est pas le cas, tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre **jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- **Tirez la bague de dosage jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- **Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle s'arrête** au chiffre 10. Assurez-vous que le chiffre 10 avec la ligne en-dessous soit situé au centre de la fenêtre de lecture.

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au chiffre 10, consultez la question 9 de la rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE D Préparez le Stylo

- Pointez l'aiguille du stylo vers le haut et vers l'extérieur.

APPUYEZ & MAINTENEZ

- **Placez votre pouce sur le bouton d'injection et appuyez fermement sur le bouton jusqu'à la butée,** puis maintenez le bouton d'injection enfoncé **en comptant lentement jusqu'à 5.**
- **Si vous ne voyez pas un jet ou quelques gouttes de produit sortir de l'extrémité de l'aiguille, répétez les Étapes C et D.**

- La préparation du stylo est terminée lorsqu'un triangle apparaît au centre de la fenêtre de lecture ET lorsque vous avez vu un jet ou quelques gouttes sortir de l'extrémité de l'aiguille.

Remarque : Si, après avoir répété quatre fois les étapes C et D, vous ne voyez pas de liquide s'écouler de l'aiguille, consultez la question 3 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE E Terminez la Préparation d'un Nouveau Stylo

- **Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.**
- La préparation du nouveau stylo est maintenant terminée. Ne répétez pas les étapes de la Rubrique 2 pour l'utilisation du stylo en routine sinon vous allez manquer de Byetta avant la fin des 30 jours d'utilisation.
- Vous êtes maintenant prêt(e) à vous injecter votre première dose de Byetta.
- **Concernant les instructions sur la manière d'injecter votre première dose de routine, allez à l'Étape 3 de la Rubrique 3.**

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage, consultez la question 9 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

Rubrique 3. UTILISATION EN ROUTINE

Maintenant que vous avez terminé la préparation du nouveau stylo, suivez la Rubrique 3 pour **toutes** vos injections.

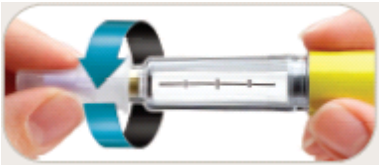
ETAPE 1 Vérifiez le Stylo

- Lavez-vous les mains avant d'utiliser le stylo.
- Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous utilisez bien le stylo 10 microgrammes.
- Retirez le capuchon bleu du stylo.

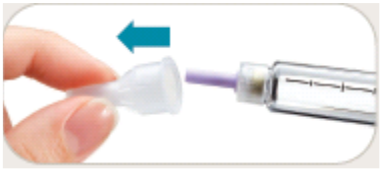
- Vérifiez l'aspect de Byetta dans la cartouche.
- Le liquide doit être limpide, incolore et sans particule. N'utilisez pas votre stylo si ce n'est pas le cas.

Remarque : La présence d'une petite bulle d'air ne vous nuira pas et n'affectera pas votre dose.

ETAPE 2 Fixez l'Aiguille



- Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.
- **Fixez** le capuchon externe de l'aiguille **de façon bien droite** sur le stylo, puis **vissez** l'aiguille jusqu'à la butée.



- Retirez le capuchon externe de l'aiguille. **Ne** le jetez **pas**. Le capuchon externe de l'aiguille sera utilisé lorsque vous retirerez l'aiguille du stylo après l'injection.

- Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Une petite goutte de liquide peut apparaître. Ceci est normal.

Remarque : si l'aiguille n'est pas fixée correctement, vous pouvez ne pas avoir votre dose complète.

ETAPE 3 Sélectionnez la Dose

Vérifiez que la flèche apparaît dans la fenêtre de lecture. Si ce n'est pas le cas, tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre **jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- **Tirez la bague de dosage jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

- **Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle s'arrête** au chiffre 10. Assurez-vous que le chiffre 10 avec la ligne en-dessous soit situé au centre de la fenêtre de lecture.

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au chiffre 10, consultez la question 9 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE 4 Injectez la Dose

- Tenez le stylo fermement.
- Eviter de pincer la peau fortement avant l'injection. Enfoncez l'aiguille dans la peau en suivant la technique d'injection **hygiénique** recommandée par votre médecin, votre pharmacien ou par votre infirmier/ère.

APPUYEZ ET MAINTENEZ

- **Placez votre pouce sur le bouton d'injection et appuyez fermement sur le bouton jusqu'à la butée,** puis maintenez le bouton d'injection enfoncé **en comptant lentement jusqu'à 5** pour que votre dose complète soit administrée.
- Maintenez la pression sur le bouton d'injection pendant que vous retirez l'aiguille de votre peau, cela assure le maintien du médicament hors de la cartouche. Consultez la **question 4** de la rubrique **Questions Fréquemment Posées**.

- L'injection est terminée lorsqu'un triangle apparaît au centre de la fenêtre de lecture.
- Le stylo est maintenant prêt à être réinitialisé.

Remarque : Si vous observez plusieurs gouttes de Byetta sortir de l'aiguille après l'injection, c'est que le bouton d'injection n'a pas été poussé jusqu'à la butée. Consultez la question 5 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE 5 Réinitialisez le Stylo

- **Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.

Remarque : Cela doit être effectué après chaque injection.

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage ou si votre stylo fuit, votre dose complète n'a pas été administrée. Consultez les questions 5 et 9 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

ETAPE 6 Retirez et Éliminez l'Aiguille

- Remettez soigneusement le capuchon externe sur l'aiguille.
- **Retirez l'aiguille après chaque injection.** Cela permet d'éviter une fuite du liquide.

- Dévissez l'aiguille.
- Replacez le capuchon bleu sur le stylo avant de le ranger.

- Jetez les aiguilles dans un récipient résistant à la perforation ou selon les recommandations de votre médecin, votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.

ETAPE 7 Conservez votre Stylo pour la Prochaine Dose

- Conservez correctement votre stylo Byetta. (Pour plus d'information, consultez « **Conservation de votre stylo Byetta** » dans la rubrique 1 de ce manuel d'utilisation)
- Quand il est temps de vous administrer votre prochaine dose de routine, allez à l'**Étape 1 de la Rubrique 3** et répétez les Étapes 1 à 7.

Rubrique 4. QUESTIONS FREQUEMMENT POSÉES

1. Est-ce que je dois effectuer la « Préparation d'un Nouveau Stylo » avant chaque injection ?

- Non. La « Préparation d'un nouveau stylo » doit être effectuée uniquement **une seule fois**, juste avant la première utilisation de chaque nouveau stylo.
- L'objectif de la préparation est de s'assurer que votre stylo Byetta est prêt à être utilisé pour les 30 prochains jours.
- **Si vous répétez la « Préparation d'un Nouveau Stylo » avant chaque injection de routine, vous n'aurez pas suffisamment de Byetta pour les 30 jours d'utilisation.** La faible quantité de Byetta utilisée lors de la « Préparation d'un Nouveau Stylo » n'affectera pas la quantité de Byetta pour les 30 jours de traitement.

2. Pourquoi y-a t-il des bulles d'air dans la cartouche ?

- La présence d'une petite bulle d'air est normale. Cela ne vous nuira pas et n'affectera pas votre dose.
- Si le stylo est conservé avec une aiguille fixée dessus, des bulles d'air peuvent se former dans la cartouche. **Ne** conservez **pas** le stylo avec une aiguille fixée dessus.

3. Que dois-je faire si Byetta ne sort pas de l'extrémité de l'aiguille après quatre essais lors de la « Préparation d'un Nouveau Stylo » ?

- Retirez l'aiguille en remettant soigneusement le capuchon externe sur l'aiguille. Dévissez l'aiguille et jetez-la correctement.
- Fixez une nouvelle aiguille et répétez **les Étapes B à E de la « Préparation d'un Nouveau Stylo »**, à la rubrique 2 de ce manuel d'utilisation. Une fois que vous observez plusieurs gouttes ou un jet de liquide sortir de l'extrémité de l'aiguille, la préparation est terminée.

4. Pourquoi est-ce que je vois des particules dans la cartouche après avoir terminé mon injection ?

Des particules ou un changement de couleur peuvent apparaître dans la cartouche après une injection. Cela peut se produire si la peau est pincée trop fortement ou si la pression sur le bouton d'injection est relâchée avant de retirer l'aiguille de la peau.

5. Pourquoi est-ce que je vois Byetta s'écouler de mon aiguille après avoir terminé mon injection ?

Il est normal d'observer une seule goutte à l'extrémité de l'aiguille après que votre injection soit terminée. Si vous observez plusieurs gouttes :

- Il se peut que vous n'ayez pas reçu votre dose complète. **Ne** vous injectez **pas** de dose supplémentaire. **Consultez votre professionnel de santé pour savoir comment gérer une dose incomplète.**
- Pour éviter cela lors de votre prochaine injection, **appuyez fermement et maintenez** le bouton d'injection enfoncé en **comptant lentement jusqu'à 5** (consultez l'**Étape 4 de la Rubrique3 : Injection de la Dose**).

6. Que signifient les flèches ?

Les flèches signifient que vous êtes prêt pour la prochaine étape. Ces flèches montrent le sens pour tirer ou tourner la bague de dosage à l'étape suivante. Ce symbole signifie que la bague de dosage est poussée et que le stylo est prêt à être réinitialisé.

7. Comment puis-je savoir si l'injection est terminée ?

L'injection est terminée lorsque :

- Vous avez fermement appuyé sur le bouton d'injection **jusqu'à la butée,**

et

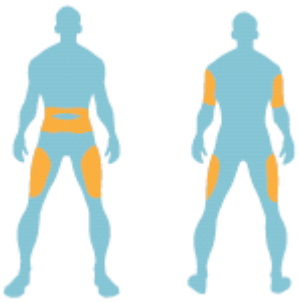
- **Vous avez compté lentement jusqu'à 5** tout en maintenant le bouton d'injection enfoncé avec l'aiguille encore dans votre peau,

et

- Le triangle apparaît au centre de la fenêtre de lecture.

8. Où dois-je m'injecter Byetta ?
Byetta doit être injecté dans votre abdomen, votre cuisse ou dans le haut du bras, en suivant la technique d'injection recommandée par votre médecin, votre pharmacien ou par votre infirmier/ère.

Devant Derrière



9. Que dois-je faire si je ne peux pas tirer, tourner ou pousser la bague de dosage ?
Vérifiez le symbole dans la fenêtre de lecture. Suivez les étapes décrites ci-après.

Si la flèche est présente dans la fenêtre de lecture :

- Tirez la bague de dosage jusqu'à ce que la flèche apparaisse.

Si la flèche est présente dans la fenêtre de lecture et que la bague de dosage ne peut pas être tournée :

- Il est possible que la cartouche de votre stylo Byetta ne contienne plus suffisamment de liquide pour administrer une dose complète. Une faible quantité de Byetta restera toujours dans la cartouche. Si la cartouche contient une faible quantité de Byetta ou si elle paraît vide, procurez-vous un nouveau stylo Byetta.

Si la flèche et une partie du chiffre sont présentes dans la fenêtre de lecture et que la bague de dosage ne peut être poussée :

- La bague de dosage n'a pas été tournée jusqu'au bout. Continuez à tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le chiffre soit au centre de la fenêtre de lecture.

Si une partie du chiffre et une partie du triangle sont présentes dans la fenêtre de lecture et que la bague de dosage ne peut être poussée :

- L'aiguille peut être bouchée, déformée ou mal fixée.
- Fixez une nouvelle aiguille. Assurez-vous que l'aiguille est vissée de façon bien droite sur le stylo.
- Appuyez fermement et à fond sur le bouton d'injection. Byetta doit sortir de l'extrémité de l'aiguille.

Si le triangle est présent dans la fenêtre de lecture et que la bague de dosage ne peut être tournée :

- Le bouton d'injection n'a pas été poussé à fond et une dose complète n'a pas été administrée. **Consultez votre professionnel de santé pour savoir comment gérer une dose complète.**
- Suivez ces étapes afin de réinitialiser votre stylo pour votre prochaine injection :

- Appuyez fermement sur le bouton d'injection **jusqu'à la butée**. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5**. Puis tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture.
- Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage, l'aiguille est peut-être bouchée. Remplacez l'aiguille et répétez l'étape ci-dessus.
- Pour la prochaine dose, assurez-vous de **pousser fermement et de maintenir** enfoncé le bouton d'injection et **de compter lentement jusqu'à 5** avant de retirer l'aiguille de votre peau.

Veuillez consulter la notice d'information de l'utilisateur accompagnant le manuel d'utilisation. Pour plus d'information, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DE LA (DES) AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le (s) PSUR (s) pour l'exénatide, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur la vidange gastrique retardée issues des essais cliniques et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre l'exénatide et la vidange gastrique retardée est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'exénatide devraient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques du PRAC.

Motifs de la modification des termes de la ou des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'exénatide, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice / risque du ou des médicament(s) contenant de l'exénatide est inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande de modifier les termes de la ou des autorisation(s) de mise sur le marché.