

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bydureon 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.

Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bydureon est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète incluant l'insuline basale, lorsque le traitement en cours, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, ne permet pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, et les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.

Chez les patients passant de l'exénatide à libération immédiate (Byetta) à l'exénatide à libération prolongée (Bydureon ou Bydureon BCise), il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement. Il est possible de passer d'un produit à base d'exénatide à libération prolongée à l'autre (Bydureon ou Bydureon BCise), sans qu'aucun effet significatif sur la glycémie ne soit attendu.

Quand l'exénatide à libération prolongée est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand il 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).

L'exénatide à libération prolongée doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dernière dose ait été administrée au moins trois jours avant. L'exénatide à libération prolongée peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible, à condition que la dose suivante soit prévue au moins 3 jours plus tard. Les patients peuvent ensuite reprendre l'administration hebdomadaire habituelle.

En cas d'oubli d'une dose et la dose suivante étant prévue 1 ou 2 jours plus tard, le patient ne doit pas s'administrer la dose oubliée et doit reprendre l'administration de l'exénatide à libération prolongée le jour suivant prévu.

L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémisants ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par exénatide à libération prolongée et de la réduction de l'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction de la dose d'insuline est recommandée.

Si un traitement hypoglycémiant différent est initié après l'arrêt de l'exénatide à libération prolongée, la libération prolongée du produit doit être prise en compte (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir *Atteinte de la fonction rénale*) (voir rubrique 5.2).

Atteinte de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une atteinte légère ou modérée de la fonction rénale.

L'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients avec une pathologie rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 30 mL/min) (voir rubrique 4.4).

Atteinte de la fonction hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'exénatide à libération prolongée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2). Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur une posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

L'exénatide à libération prolongée est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.

Avant l'initiation de l'exénatide à libération prolongée, il est fortement recommandé que les patients et les soignants soient formés par leur professionnel de santé. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement.

Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.

Quand il est associé à de l'insuline, l'exénatide à libération prolongée et l'insuline doivent être administrés en deux injections séparées.

Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et le « Manuel d'utilisation ».

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 à libération prolongée ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.

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

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques de l'exénatide à libération immédiate ; par conséquent, l'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (DFG < 30 mL/min).

Il y a eu des notifications peu fréquentes d'altération de la fonction rénale avec l'exénatide, 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 événements 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.

Maladie gastro-intestinale sévère

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

Pancréatite aiguë

L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Dans les études cliniques portant sur l'exénatide à libération prolongée, une pancréatite aiguë est survenue chez 0,3 % des patients. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec l'exénatide à libération prolongée. 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 à libération prolongée doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, l'exénatide à libération prolongée ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.

Association de médicaments

L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée 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 agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée en association à l'exénatide à libération immédiate n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Interaction avec la warfarine

Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été spontanément rapportés, parfois associées à des saignements, lors de l'utilisation concomitante de la warfarine et de l'exénatide (voir rubrique 4.5).

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque l'exénatide à libération prolongée était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant 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 rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par l'exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. Les patients ayant une perte de poids rapide doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes de cholélithiase.

Arrêt de traitement

Après l'arrêt du traitement, l'effet de l'exénatide à libération prolongée peut perdurer car les taux plasmatiques de l'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux de l'exénatide diminuent.

Excipients

Contenu en sodium : ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

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

Sulfamides hypoglycémiantes

Un ajustement de la dose du sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire du fait de l'augmentation du risque d'hypoglycémie associée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Vidange gastrique

Les résultats d'une étude utilisant le paracétamol comme marqueur de la vidange gastrique suggèrent que l'effet de l'exénatide à libération prolongée en tant que ralentisseur de la vidange gastrique est mineur et qu'il n'est pas attendu que cet effet entraîne des réductions cliniquement significatives du taux et de l'étendue de l'absorption de traitements oraux administrés en association. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les médicaments sensibles à une vidange gastrique retardée.

Lorsque 1 000 mg de paracétamol en comprimés ont été administrés, avec ou sans repas, après 14 semaines de traitement par l'exénatide à libération prolongée, aucun changement significatif de l'ASC du paracétamol n'a été observé par rapport à la période contrôle. La C_{max} du paracétamol diminuait de 16 % (à jeun) et de 5 % (post-prandial) et le t_{max} était augmenté approximativement d'1 heure à 1,4 heure (à jeun) et 1,3 heure (post-prandial) au cours de la période contrôle.

Les études d'interaction suivantes ont été conduites en utilisant 10 µg d'exénatide à libération immédiate mais pas exénatide à libération prolongée :

Warfarine

Un allongement du $t_{\max}$ d'environ 2 h a été observé quand la warfarine a été administrée 35 min après l'exénatide à libération immédiate. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la $C_{\max}$ ou l'ASC. L'augmentation de l'INR a été spontanément rapportée en cas d'association de la warfarine et de l'exénatide à libération prolongée. Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR doit être étroitement surveillé lors de l'initiation du traitement par l'exénatide à libération prolongée (voir rubrique 4.4 et 4.8).

Inhibiteurs de la hydroxy méthyl glutaryl-coenzyme A réductase

Quand l'exénatide à libération immédiate était associé à une dose unique de lovastatine (40 mg), 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 avec l'exénatide à libération immédiate contrôlées *versus* placebo d'une durée de 30 semaines ont montré que l'utilisation concomitante de l'exénatide et des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase n'était pas associée à des modifications significatives des paramètres lipidiques (voir rubrique 5.1). Aucune modification de posologie n'est nécessaire ; cependant, les paramètres lipidiques doivent être surveillés de façon appropriée.

Digoxine et lisinopril

Il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif sur la $C_{\max}$ ou l'ASC au cours des études d'interaction de l'effet de l'exénatide à libération immédiate sur la digoxine ou le lisinopril, cependant, un allongement du $t_{\max}$ d'environ 2 h a été observé.

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 n'a pas modifié l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ de l'éthinyl estradiol et du lévonorgestrel. L'administration du contraceptif oral 35 min après l'exénatide n'a pas modifié l'ASC mais a 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 avec l'exénatide n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

En raison de la longue période d'élimination de l'exénatide à libération prolongée, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement par l'exénatide à libération prolongée. Ce médicament devra être interrompu au moins 3 mois avant une grossesse planifiée.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée 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 à libération prolongée ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée.

Allaitement

Aucune donnée n'existe sur l'excrétion de l'exénatide dans le lait humain. L'exénatide à libération prolongée 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 à libération prolongée a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsque l'exénatide à libération prolongée est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent et qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées). Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée étaient d'intensité légère à modérée.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables de l'exénatide à libération prolongée identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées (non observés dans les études cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Dans les études cliniques de l'exénatide à libération prolongée, les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione, une association de traitements hypoglycémiant oraux ou une insuline basale.

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1: Effets indésirables de l'exénatide à libération prolongée identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées

Classe de système d'organes /Effets indésirables	Fréquence de survenue					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Thrombocytopénie d'origine médicamenteuse						X ⁴
Affections du système immunitaire						
Réaction anaphylactique				X ¹		
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie (avec un sulfamide	X ¹					

hypoglycémiant)						
Hypoglycémie (avec insuline)		X ^{2, 3}				
Diminution de l'appétit		X ¹				
Déshydratation			X ¹			
Affections du système nerveux						
Céphalées		X ¹				
Sensation vertigineuse		X ¹				
Dysgueusie			X ¹			
Somnolence			X ¹			
Affections gastro-intestinales						
Obstruction intestinale			X ¹			
Pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4)			X ¹			
Nausées	X ¹					
Vomissements		X ¹				
Diarrhée	X ¹					
Dyspepsie		X ¹				
Douleur abdominale		X ¹				
Reflux gastro-oesophagien		X ¹				
Distension abdominale		X ¹				
Eructation			X ¹			
Constipation		X ¹				
Flatulence		X ¹				
Retard de la vidange gastrique			X ⁵			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Eruption maculaire ou papuleuse						X ⁴
Prurit, et / ou urticaire		X ¹				
Oedème angioneurotique						X ⁴
Abcès et cellulite au site d'injection						X ⁴
Hyperhidrose			X ¹			
Alopécie			X ¹			
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 4.4).			X ¹			

Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Prurit au site d'injection		X ¹				
Fatigue		X ¹				
Erythème au site d'injection		X ¹				
Eruption au site d'injection			X ¹			
Asthénie		X ¹				
Sensation de nervosité				X ¹		
Investigations						
INR augmenté (voir rubrique 4.4)						X ⁴

¹ Fréquence établie à partir de la base de données des douze études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité de l'exénatide à libération prolongée. N total = 2868, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 1002)

² Basée sur les événements d'hypoglycémie qui :

1. résultent d'une perte de conscience, de convulsions, ou d'un coma qui se sont résolus après administration de glucagon ou de glucose OU
2. demandent l'assistance d'une tierce personne pour la prise en charge du fait d'une altération de la conscience ou du comportement et présentant une glycémie < 54 mg/dL (3 mmol/L) OU
3. présentent des symptômes d'une hypoglycémie avec une glycémie concomitante < 54 mg/dL (3 mmol/L) avant traitement.

³ Fréquence rapportée, de la période de traitement de 28 semaines de l'étude contrôlée, de l'exénatide à libération prolongée en ajout de l'insuline glargine (N=231).

⁴ Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées de l'exénatide à libération prolongée (dénominateur inconnu).

⁵ Fréquence établie à partir de 16 études d'efficacité et de sécurité à long terme réalisées avec l'exénatide à libération prolongée N = 4086 au total.

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 entraînent une destruction des plaquettes en présence du médicament sensibilisant.

Hypoglycémie

L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand l'exénatide à libération prolongée était associé à un sulfamide hypoglycémiant (24,0 % *versus* 5,4 %) (voir rubrique 4.4). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'exénatide à libération prolongée était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline basale chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %).

A travers 12 études sur l'exénatide à libération prolongée, la plupart des épisodes (99,9 % n=649) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/L) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.

Quand l'exénatide à libération prolongée était ajouté à l'insuline basale, aucun ajustement de la dose initiale d'insuline ne s'est avéré nécessaire. L'exénatide à libération prolongée en association avec l'insuline basale n'a montré aucune différence cliniquement significative de l'incidence des épisodes d'hypoglycémie comparée à l'insuline. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté dans le groupe de l'exénatide à libération prolongée associé à l'insuline.

Nausées

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec l'exénatide à libération prolongée ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec l'exénatide à libération immédiate. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.

Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée, de 5 % chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par l'exénatide à libération prolongée et 1 % des patients traités par l'exénatide à libération immédiate.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée comparé aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant Bydureon. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. En post-commercialisation, des cas d'abcès et de cellulite au site d'injection ont été rapportés.

Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines.

Immunogénicité

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

La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné.

Dans les études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement, le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à l'exénatide à libération prolongée était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.

Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide.

Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé.

L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).

Perte de poids rapide

Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).

Augmentation de la fréquence cardiaque

Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée. Quinze pour cent des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm.

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 effets de surdosages avec l'exénatide (fondés sur les études cliniques avec l'exénatide à libération immédiate) comportaient des nausées importantes, des vomissements importants et des diminutions rapides des glycémies. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adéquat doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, 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 et/ou à une thiazolidinedione, aucune augmentation de l'incidence des hypoglycémies n'a été observée par rapport à la metformine et/ou une thiazolidinedione. 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.

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 de l'exénatide.

Effets pharmacodynamiques

L'exénatide améliore le contrôle glycémique des patients ayant un diabète de type 2 en diminuant de manière durable les glycémies à jeun et post-prandiales. Contrairement aux GLP-1 endogènes, l'exénatide à libération prolongée a un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique approprié à une administration hebdomadaire.

Une étude pharmacodynamique avec l'exénatide a démontré chez des patients ayant un diabète de type 2 (n=13) une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une seconde phase de sécrétion d'insuline améliorée, en réponse à un bolus intraveineux de glucose.

Efficacité et sécurité cliniques

Les résultats des études cliniques à long terme de l'exénatide à libération prolongée sont présentés ci-dessous, ces études ont inclus 1 356 sujets traités par l'exénatide à libération prolongée, 52 % d'hommes et 48 % de femmes ; 230 sujets (17 %) étaient âgés de 65 ans et plus.

De plus, une étude de suivi cardiovasculaire, en double aveugle contre placebo (EXSCEL) a inclus 14 752 patients présentant un diabète de type 2 associé à un risque CV de tout niveau en ajout des traitements standards.

Contrôle glycémique

Dans deux études, l'exénatide à libération prolongée 2 mg hebdomadaire a été comparé à l'exénatide 5 µg à libération immédiate administré deux fois par jour pendant 4 semaines suivi de l'exénatide 10 µg à libération immédiate administré deux fois par jour. Une des études durait 24 semaines (n= 252) et l'autre étude durait 30 semaines (n=295), suivies d'une période d'extension en ouvert au cours de laquelle tous les patients étaient traités par l'exénatide à libération prolongée 2 mg hebdomadaire pour une période supplémentaire de 7 ans (n=258). Dans ces études, les baisses d'HbA_{1c} étaient manifestes dans les deux groupes de traitement dès la première mesure de l'HbA_{1c} après traitement (semaines 4 ou 6).

L'exénatide à libération prolongée a conduit à une réduction statistiquement significative de l'HbA_{1c} comparé aux patients recevant l'exénatide à libération immédiate (Tableau 2).

Un effet cliniquement pertinent sur l'HbA_{1c} a été observé chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée et l'exénatide à libération immédiate, quel que soit le traitement antidiabétique de fond dans les deux études.

Dans les deux études, un nombre cliniquement et statistiquement significativement plus important de patients traités par l'exénatide à libération prolongée comparé à ceux traités par l'exénatide à libération immédiate a atteint une réduction de l'HbA_{1c} ≤ 7 % ou < 7 % (p < 0,05 et p ≤ 0,0001 respectivement).

Les patients traités par l'exénatide à libération prolongée et ceux traités par l'exénatide à libération immédiate ont tous présenté une perte de poids par rapport au poids initial, mais la différence entre les deux bras de traitement n'était pas significative.

Dans l'extension d'étude non contrôlée, les patients évaluable qui sont passés à la semaine 30 de l'exénatide à libération immédiate à l'exénatide à libération prolongée (n = 121), ont obtenu la même

amélioration de l'HbA_{1c} de -2,0% par rapport à la valeur initiale à la semaine 52 que les patients traités avec l'exénatide à libération prolongée.

Pour tous les patients qui ont terminé la phase d'extension d'étude non contrôlée de 7 ans (n = 122 des 258 patients inclus dans la phase d'extension), l'HbA_{1c} a progressivement augmenté à partir de la semaine 52, mais elle était toujours réduite après 7 ans par rapport à la valeur initiale (-1,5%). La perte de poids a été maintenue pendant 7 ans chez ces patients.

Tableau 2 : Résultats de deux études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée *versus* l'exénatide à libération immédiate associés à un régime alimentaire et une activité physique seuls, à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine et/ou une thiazolidinedione (patients en intention de traiter).

Etude de 24 semaines	Exénatide à libération prolongée 2 mg	Exénatide à libération immédiate 10 µg deux fois par jour
N	129	123
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
A l'inclusion	8,5	8,4
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	58	30
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
A l'inclusion	97	94
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
Etude de 30 semaines		
N	148	147
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
A l'inclusion	8,3	8,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
A l'inclusion	102	102
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = erreur standard, IC= intervalle de confiance, * p < 0,05, **p < 0,0001

Une étude d'une durée de 26 semaines a été conduite au cours de laquelle l'exénatide à libération prolongée 2 mg a été comparé à l'insuline glargine une fois par jour. Par rapport au traitement par insuline glargine, l'exénatide à libération prolongée a démontré une variation de l'HbA_{1c} supérieure, a diminué significativement le poids corporel moyen et était associé à moins d'épisodes hypoglycémiques (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats d'une étude de 26 semaines avec l'exénatide à libération prolongée *versus* insuline glargine en association avec la metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (patients en intention de traiter).

	Exénatide à libération prolongée 2 mg	Insuline glargine¹
N	233	223
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
A l'inclusion	8,3	8,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
A l'inclusion	91	91
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SE = erreur standard, IC= intervalle de confiance, * p< 0,05

¹La dose d'insuline glargine était titrée pour obtenir une glycémie à jeun entre 4,0 et 5,5 mmol/L (72 à 100 mg/dL). La dose moyenne d'insuline glargine en début de traitement était de 10,1 UI/jour et a augmenté jusqu'à 31,1 UI/jour pour les patients traités par insuline glargine.

Les résultats à 156 semaines étaient cohérents avec ceux rapportés précédemment dans le rapport intermédiaire à 26 semaines. Le traitement par l'exénatide à libération prolongée a permis une amélioration persistante et significative du contrôle glycémique et du contrôle du poids, comparativement au traitement par l'insuline glargine. Les résultats de tolérance à 156 semaines étaient cohérents avec ceux rapportés à 26 semaines.

Dans une étude de 26 semaines en double aveugle, l'exénatide à libération prolongée était comparé aux doses maximales quotidiennes de sitagliptine et de pioglitazone chez des sujets traités également par metformine. Tous les groupes de traitement présentaient une réduction significative de l'HbA_{1c} comparé à la valeur initiale. L'exénatide à libération prolongée a démontré une supériorité par rapport à la fois à la sitagliptine et à la pioglitazone sur la variation de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale.

L'exénatide à libération prolongée a démontré des réductions du poids significativement plus importantes comparé à la sitagliptine. Les patients traités par pioglitazone ont pris du poids (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats d'une étude de 26 semaines de l'exénatide à libération prolongée *versus* sitagliptine et *versus* pioglitazone en association à la metformine (patients en intention de traiter).

	Exénatide à libération prolongée 2 mg	Sitagliptine 100 mg	Pioglitazone 45 mg
N	160	166	165
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)			
A l'inclusion	8,6	8,5	8,5
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) <i>versus</i> sitagliptine	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) <i>versus</i> pioglitazone	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg)			
A l'inclusion	89	87	88
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) <i>versus</i> sitagliptine	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) <i>versus</i> pioglitazone	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, * p < 0,05, **p < 0,0001

Dans une étude de 28 semaines en double aveugle, l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a été comparée à l'exénatide à libération prolongée seule et à la dapagliflozine seule chez des sujets traités également par de la metformine. Tous les groupes de traitement ont obtenu une diminution de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale. Le groupe de traitement exénatide à libération prolongée et dapagliflozine a présenté des réductions supérieures de l'HbA_{1c} par rapport à l'exénatide seule ou à la dapagliflozine seule en comparaison à la valeur initiale (Tableau 5).

L'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a démontré significativement une plus grande réduction du poids en comparaison à chaque médicament seul (Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats d'un essai de 28 semaines comparant l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine à l'exénatide à libération prolongée seule et à la dapagliflozine seule, en association à la metformine (patients en intention de traiter).

	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + Dapagliflozine 10 mg QD	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozine 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)			
A l'inclusion	9,3	9,3	9,3
Variation depuis l'inclusion ($\pm$ SE) ^a	-2,0 ($\pm$ 0,1)	-1,6 ($\pm$ 0,1)	-1,4 ($\pm$ 0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (95 % IC)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie à jeun (mmol/L) ($\pm$SE)^a	-3,7 ($\pm$ 0,2)	-2,5 ($\pm$ 0,2)	-2,7 ($\pm$ 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (95 % IC)		-1,12** (-1,55 ; -0,68)	-0,92** (-1,36 ; -0,49)
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie postprandiale à 2 heures (mmol/L) ($\pm$SE)^a	-4,9 ($\pm$ 0,2)	-3,3 ($\pm$ 0,2)	-3,4 ($\pm$ 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (95 % IC)		-1,54** (-2,10 ; -0,98)	-1,49** (-2,04 ; -0,93)
Poids corporel moyen (kg)			
A l'inclusion	92	89	91
Variation depuis l'inclusion ($\pm$ SE) ^a	-3,6 ($\pm$ 0,3)	-1,6 ($\pm$ 0,3)	-2,2 ($\pm$ 0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (95 % IC)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW= une fois par semaine, QD= une fois par jour, SE = erreur standard, CI= intervalle de confiance, N=nombre de patients.

^a La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modélisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA_{1c} à l'inclusion (< 9,0 % or $\geq$ 9,0 %), la semaine, et le traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que co-variante.

*p < 0.01, **p < 0.001.

Les valeurs de p sont toutes des valeurs de p ajustées pour des mesures multiples.

Les analyses excluent les mesures post traitement et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

Dans une étude en double aveugle de 28 semaines, l'exénatide à libération prolongée ajouté à l'insuline glargine seule ou avec la metformine a été comparé au placebo ajouté à l'insuline glargine seule ou avec la metformine. L'insuline glargine ciblant une glycémie à jeun entre 4,0 et 5,5 mmol/L (72 à 99 mg/dL) a été titrée.

L'exénatide à libération prolongée a démontré une supériorité au placebo en diminuant l'HbA_{1c} de la valeur initiale à la semaine 28 (Tableau 6).

Pour la diminution du poids corporel, l'exénatide à libération prolongée a été supérieur au placebo à la semaine 28 (Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'une étude de 28 semaines de l'exénatide à libération prolongée versus placebo en association avec l'insuline glargine seule ou avec la metformine (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg + Insuline glargine^a	Placebo + Insuline glargine^a
N	230	228
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
A l'inclusion	8,5	8,5
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,74* (-0,94 ; -0,54)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Poids corporel moyen (kg)		
A l'inclusion	94	94
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-1,52* (-2,19 ; -0,85)	
Variation de la glycémie postprandiale à 2 heures depuis l'inclusion (mmol/L) (±SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-1,54* (-2,17 ; -0,91)	

N= nombre de patients dans chaque groupe de traitement, SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, *valeur de p < 0,001 (ajustée pour des mesures multiples).

- La variation de la moyenne des moindres carrés de la dose journalière moyenne était de 1,6 unités pour le groupe de l'exénatide à libération prolongée et 3,5 unités pour le groupe placebo.
- La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modélisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA_{1c} à l'inclusion (< 9,0 % or ≥ 9,0 %), l'utilisation de SU (oui, non), la semaine, et le traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que co-variante. La variation absolue de la glycémie post-prandiale à 2 heures à la semaine 28 est modélisée de manière similaire en utilisant ANCOVA.
- Tous les patients avec des données manquantes ont été considérés comme non répondeurs.
- Après un repas test.

Les analyses excluent les mesures d'urgence post traitement ainsi que l'arrêt prématuré de la prise des médicaments de l'étude.

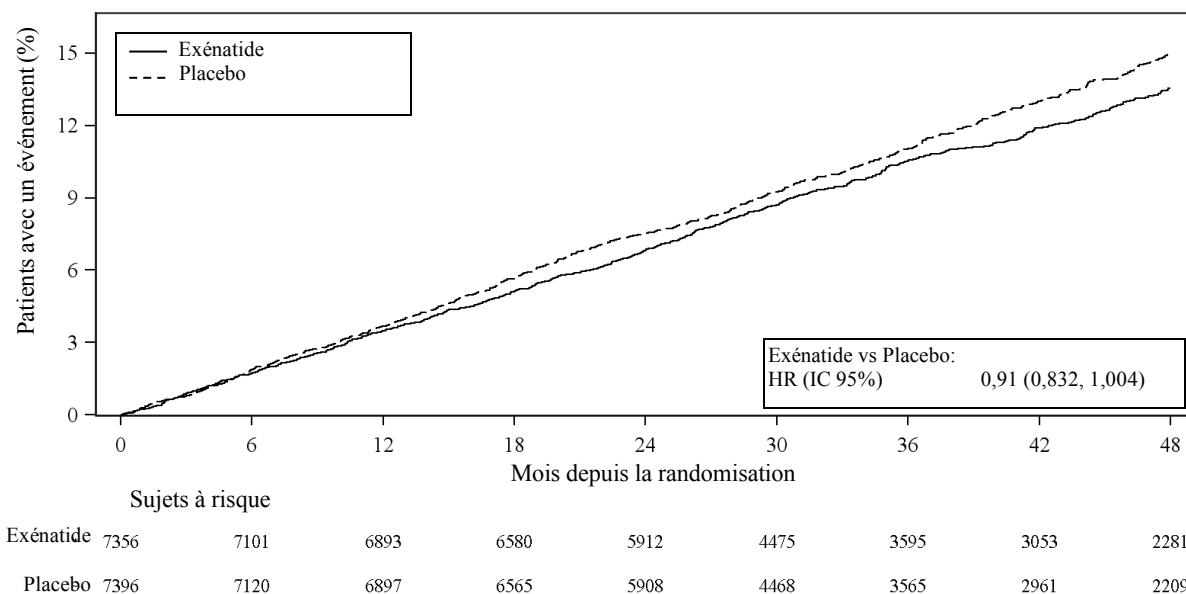
Évaluation cardiovasculaire

EXSCEL était une étude pragmatique de suivi cardiovasculaire (CV) chez les patients atteints de diabète de type 2 avec un risque CV de tout niveau. Un total de 14 752 patients ont été randomisés 1:1, soit à l'exénatide à libération prolongée 2 mg une fois par semaine soit au placebo, ajouté aux soins standards actuels qui pouvaient inclure des inhibiteurs de SGLT2. Les patients ont été suivis comme dans la pratique clinique standard pendant une période médiane de 38,7 mois avec une durée médiane de traitement de 27,8 mois. Le statut vital était connu à la fin de l'étude pour 98,9 % et 98,8 % des patients du groupe exénatide à libération prolongée et du groupe placebo, respectivement. L'âge moyen à l'entrée dans l'étude était de 62 ans (avec 8,5 % des patients âgés de 75 ans et plus). Environ 62 % des patients étaient des hommes. L'IMC moyen était de 32,7 kg / m² et la durée moyenne du diabète était de 13,1 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,1 %. Environ 49,3 % présentaient une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 60 à ≤ 89 mL / min / 1,73 m²) et 21,6 % présentaient une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 à ≤ 59 mL / min / 1,73 m²). Dans l'ensemble, 26,9 % des patients n'avaient jamais eu d'événement CV, 73,1 % avaient au moins un événement CV antérieur.

Le critère principal de sécurité (non infériorité) et d'efficacité (supériorité) dans EXSCEL était le délai de survenue du premier événement cardiaque majeur (MACE) confirmé : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. La mortalité toutes causes confondues était le critère d'évaluation secondaire initial évalué.

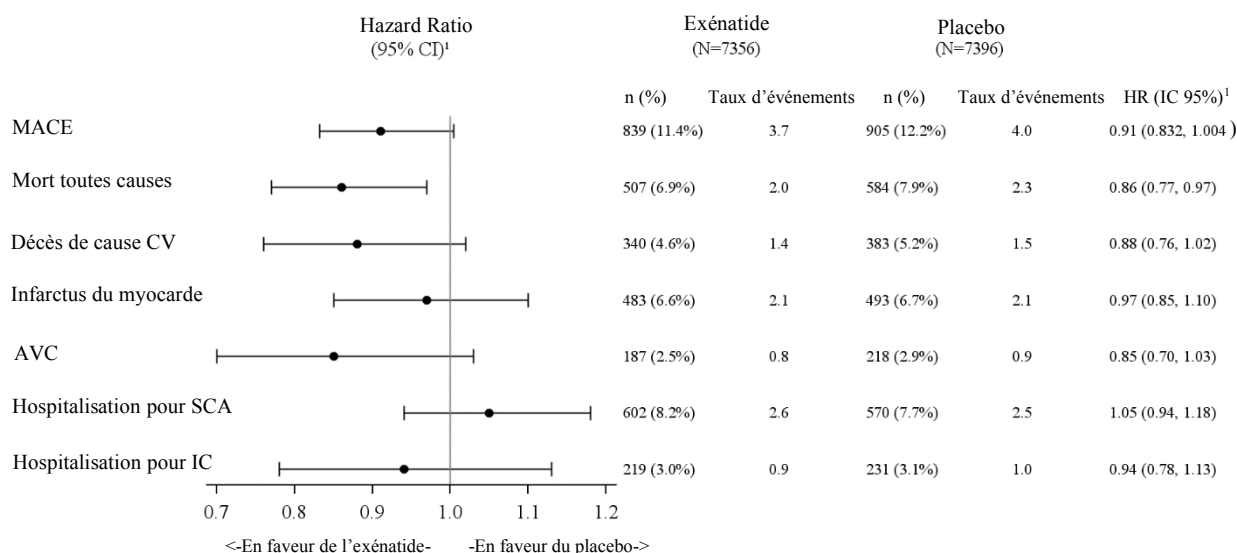
L'exénatide à libération prolongée n'a pas augmenté le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo lorsqu'il a été ajouté aux soins standards actuels (HR : 0,91 ; IC à 95 % : 0,832 ; 1,004 p<0,001 pour une non infériorité), voir figure 1. Dans l'analyse pré-spécifiée d'un sous-groupe de l'étude EXSCEL, le HR du MACE était de 0,86 (IC à 95% : 0,77 – 0,97) chez des patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé à l'inclusion [DFGe] ≥ 60 mL/min/1,73 m² et de 1,01 (IC à 95% : 0,86 – 1,19) chez des patients avec un DFGe à l'inclusion < 60 mL/min/1,73 m². Les résultats cardiovasculaires des critères composites primaires et secondaires sont présentés à la figure 2.

Figure 1 : Temps jusqu'au premier MACE (en intention de traiter les patients)



HR=hazard ratio, IC= intervalle de confiance

Figure 2 : Forest Plot : Analyse des critères d'évaluation primaires et secondaires (en intention de traiter les patients)



SCA = syndrome coronaire aigu ; IC = intervalle de confiance ; CV = cardiovasculaire ; IC = insuffisance cardiaque; HR = hazard ratio; MACE = événement cardiaque indésirable majeur; IM = infarctus du myocarde; n = nombre de patients avec un événement; N = nombre de patients dans le groupe de traitement.

¹ Le HR (actif / placebo) et l'IC sont basés sur le modèle de régression des risques proportionnels de Cox, stratifiés par événement CV antérieur, avec le groupe de traitement uniquement comme variable explicative.

La nécessité d'un traitement antihyperglycémiant supplémentaire a été diminué de 33% dans le groupe exénatide à libération prolongée (incidence ajustée en fonction de l'exposition de 10,5 pour 100 patients-année) par rapport au groupe placebo (incidence corrigée de l'exposition de 15,7 pour 100 patients-année). Une réduction du taux d'HbA_{1c} a été observée au cours de l'ensemble de l'essai avec une différence de traitement de -0,53 % (exénatide à libération prolongée par rapport au placebo).

Poids corporel

Une réduction du poids corporel comparé au poids à l'inclusion a été observée dans toutes les études avec l'exénatide à libération prolongée. Dans les 4 études contrôlées avec comparateurs, cette réduction du poids a été observée chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée indépendamment de la présence de nausées, bien que la réduction fût plus importante dans le groupe ayant des nausées (réduction moyenne de - 2,9 kg à -5,2 kg pour les patients ayant des nausées *versus* de - 2,2 kg à -2,9 kg pour ceux n'ayant pas de nausées).

Dans les 4 études contrôlées avec comparateurs, le pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids associée à une diminution de l'HbA_{1c} est compris entre 70 et 79 % (le pourcentage de patients ayant présenté une diminution de l'HbA_{1c} est compris entre 88 et 96 %).

Glucose plasmatique/sérique

Le traitement avec l'exénatide à libération prolongée a conduit à des diminutions significatives de la glycémie plasmatique/sérique à jeun, ces diminutions ont été observées dès 4 semaines. Dans l'étude contrôlée versus placebo avec l'insuline glargine, la variation de la glycémie à jeun depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 28 était de - 0,7 mmol/L pour le groupe de l'exénatide à libération prolongée et de - 0,1 mmol/L pour le groupe placebo. De plus, des diminutions des concentrations postprandiales ont également été observées. L'amélioration des glycémies à jeun était durable pendant 52 semaines.

Fonction bêta-cellulaire

Les études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée mettent en évidence une amélioration de la fonction bêta-cellulaire, en utilisant des mesures telles que le modèle d'homéostasie (HOMA-B). La pérennité de l'effet sur la fonction bêta-cellulaire était maintenue durant 52 semaines.

Pression artérielle

Une diminution de la pression artérielle systolique a été observée au cours des 4 études contrôlées avec l'exénatide à libération prolongée (de 2,9 mmHg à 4,7 mmHg). Dans l'étude comparative avec l'exénatide à libération immédiate sur 30 semaines, l'exénatide à libération prolongée et l'exénatide à libération immédiate ont diminué significativement la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale ($4,7 \pm 1,1$ mmHg et $3,4 \pm 1,1$ mmHg respectivement), la différence entre les groupes de traitement n'était pas significative. Des améliorations de la pression artérielle étaient maintenues sur 52 semaines.

Dans l'étude contrôlée versus placebo avec l'insuline glargine la variation de la pression artérielle systolique depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 28 était de $-2,6$ mmHg pour le groupe de l'exénatide à libération prolongée et de $-0,7$ mmHg pour le groupe placebo.

Le traitement avec l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a conduit à la semaine 28 à une diminution moyenne significative de $-4,3 \pm 0,8$ mmHg de la pression artérielle systolique comparée à celle avec l'exénatide à libération prolongée seule de $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) ou à celle avec la dapagliflozine seule de $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Lipides à jeun

L'exénatide à libération prolongée n'a pas montré d'effets négatifs sur les paramètres lipidiques.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'exénatide à libération prolongée dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés d'absorption d'exénatide reflètent les propriétés de libération prolongée de la formulation de l'exénatide à libération prolongée. Une fois absorbé dans la circulation, l'exénatide est distribué et éliminé conformément à ses propriétés systémiques pharmacocinétiques connues (tel que décrit dans cette rubrique).

Absorption

Après administration hebdomadaire de 2 mg de l'exénatide à libération prolongée, les concentrations moyennes d'exénatide dépassaient les concentrations moyennes efficaces (~ 50 pg/mL) en 2 semaines avec une augmentation graduelle de la concentration plasmatique moyenne d'exénatide pendant plus de 6 à 7 semaines. Par la suite, des concentrations d'exénatide d'approximativement 151-265 pg/mL ont été maintenues, indiquant que l'état d'équilibre était atteint. Les concentrations d'exénatide à l'état d'équilibre étaient maintenues pendant l'intervalle d'une semaine entre les doses avec une fluctuation minimale en pic et en creux à partir de cette concentration thérapeutique moyenne.

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. La clairance apparente moyenne de l'exénatide est de 9 L/h. Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose. Approximativement 10 semaines après l'arrêt du traitement par l'exénatide à libération prolongée, les concentrations moyennes plasmatiques d'exénatide ont diminué sous des concentrations minimales détectables.

Populations particulières

Atteinte de la fonction rénale

Une analyse pharmacocinétique d'une population de patients ayant une insuffisance rénale recevant l'exénatide à libération prolongée 2 mg, indique qu'il peut y avoir une augmentation de l'exposition d'approximativement 74 % et 23 % (prédiction médiane dans chaque groupe) respectivement chez les insuffisants rénaux modérés (N=10) et légers (N=56), comparé aux patients ayant une fonction rénale normale (N=84).

Atteinte de la fonction hépatique

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

Sexe, race et poids

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

Sujets âgés

Les données 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 avec l'exénatide à libération immédiate chez des patients ayant un diabète de type 2, l'administration de l'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 de l'exénatide à libération immédiate réalisée chez 13 patients avec un diabète 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. Aucune étude de pharmacocinétique avec l'exénatide à libération prolongée n'a été conduite dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, ou de génotoxicité conduites avec l'exénatide à libération immédiate ou l'exénatide à libération prolongée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des tumeurs thyroïdiennes ont été observées chez le rat et la souris ayant reçu des agonistes du récepteur du GLP-1 à longue durée d'action. Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans conduite chez le rat avec l'exénatide à libération prolongée, une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes à cellules C a été observée à des doses ≥ 2 fois supérieures à l'exposition systémique humaine basée sur l'ASC. La pertinence clinique de ces résultats n'est actuellement pas connue.

Les études chez l'animal avec l'exénatide n'ont pas montré d'effet délétère sur la fertilité ; des doses élevées d'exénatide ont entraîné des effets sur le squelette ainsi qu'une diminution de la croissance fœtale et néonatale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

poly (D,L-lactide-co-glycolide)
saccharose

Solvant
carmellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
dihydrogène-phosphate de sodium, monohydraté
phosphate de disodium, heptahydraté
eau pour injection

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après mise en suspension

La suspension doit être injectée immédiatement après mélange de la poudre et du solvant.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Le kit peut être gardé jusqu'à 4 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C avant utilisation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre est conditionnée dans un flacon de 3 mL en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle serti par une bague en aluminium avec un capuchon en plastique.

Le solvant est conditionné dans une seringue pré-remplie de 1,5 mL en verre de type I fermé par une capsule en caoutchouc bromobutyle et un piston en caoutchouc.

Chaque kit unidose contient un flacon de 2 mg d'exénatide, une seringue pré-remplie de 0,65 mL de solvant, un connecteur au flacon, et deux aiguilles pour injection (une de rechange).

Conditionnement de 4 kits unidoses et un emballage multiple de 12 (3 conditionnements de 4) kits unidoses. Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il faut informer le patient afin qu'il élimine la seringue en toute sécurité, avec l'aiguille toujours attachée après chaque injection. Le patient n'a pas besoin de conserver d'élément du kit unidose.

Le solvant doit être inspecté visuellement avant l'utilisation. Le solvant doit être utilisé uniquement s'il est limpide et sans particule. Après mise en suspension, le mélange doit être utilisé uniquement s'il est blanc à blanc cassé et trouble.

L'exénatide à libération prolongée doit être injecté immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.

L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

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

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/1/11/696/001-002

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

Date de première autorisation : 17 juin 2011
Date du dernier renouvellement : 18 février 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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bydureon 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo pré-rempli contient 2 mg d'exénatide. Après mise en suspension, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.

Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bydureon est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète incluant l'insuline basale, lorsque le traitement en cours, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, ne permet pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, et les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.

Chez les patients passant du traitement par l'exénatide à libération immédiate (Byetta) à l'exénatide à libération prolongée (Bydureon ou Bydureon BCise), il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement. Il est possible de passer d'un produit à base d'exénatide à libération prolongée à l'autre (Bydureon ou Bydureon BCise), sans qu'aucun effet significatif sur la glycémie soit attendu.

Quand l'exénatide à libération prolongée est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand il 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).

L'exénatide à libération prolongée doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dernière dose ait été administrée au moins trois jours avant. L'exénatide à libération prolongée peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible, à condition que la dose suivante soit prévue au moins 3 jours plus tard. Les patients peuvent ensuite reprendre l'administration hebdomadaire habituelle.

En cas d'oubli d'une dose et la dose suivante étant prévue 1 ou 2 jours plus tard, le patient ne doit pas s'administrer la dose oubliée et doit reprendre l'administration de l'exénatide à libération prolongée le jour suivant prévu.

L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiantes ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par exénatide à libération prolongée et de la réduction de l'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction de la dose d'insuline est recommandée.

Si un traitement hypoglycémiant différent est initié après l'arrêt de l'exénatide à libération prolongée, la libération prolongée du produit doit être prise en compte (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir *Atteinte de la fonction rénale*) (voir rubrique 5.2).

Atteinte de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une atteinte légère ou modérée de la fonction rénale.

L'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients avec une pathologie rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 30 mL/min) (voir rubrique 4.4).

Atteinte de la fonction hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'exénatide à libération prolongée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2). Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur une posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

L'exénatide à libération prolongée est à administrer par le patient lui-même. Chaque stylo peut uniquement être utilisé par une personne et une seule fois.

Avant l'initiation d'exénatide à libération prolongée, il est fortement recommandé que les patients et les soignants soient formés par leur professionnel de santé. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement.

Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.

Quand il est associé à de l'insuline, l'exénatide à libération prolongée et l'insuline doivent être administrés en deux injections séparées.

Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et le « Manuel d'utilisation ».

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 à libération prolongée ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.

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

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant 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, par conséquent l'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (DFG < 30 mL/min).

Il y a eu des notifications peu fréquentes d'altération de la fonction rénale avec l'exénatide, 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 événements 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.

Maladie gastro-intestinale sévère

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

Pancréatite aiguë

L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Dans les études cliniques portant sur l'exénatide à libération prolongée, une pancréatite aiguë est survenue chez 0,3 % des patients. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec l'exénatide à libération prolongée. 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 à libération prolongée doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, l'exénatide à libération prolongée ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.

Association de médicaments

L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée 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 agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée en association à l'exénatide à libération immédiate n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Interaction avec la warfarine

Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été spontanément rapportés, parfois associées à des saignements, lors de l'utilisation concomitante de la warfarine et de l'exénatide (voir rubrique 4.5).

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque l'exénatide à libération prolongée était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant 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 rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par l'exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. Les patients ayant une perte de poids rapide doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes de cholélithiase.

Arrêt de traitement

Après l'arrêt du traitement, l'effet de l'exénatide à libération prolongée peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.

Excipients

Contenu en sodium : ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

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

Sulfamides hypoglycémiants

Un ajustement de la dose du sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire du fait de l'augmentation du risque d'hypoglycémie associée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Vidange gastrique

Les résultats d'une étude utilisant le paracétamol comme marqueur de la vidange gastrique suggèrent que l'effet de l'exénatide à libération prolongée en tant que ralentisseur de la vidange gastrique est mineur et qu'il n'est pas attendu que cet effet entraîne des réductions cliniquement significatives du taux et de l'étendue de l'absorption de traitements oraux administrés en association. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les médicaments sensibles à une vidange gastrique retardée.

Lorsque 1 000 mg de paracétamol en comprimés ont été administrés, avec ou sans repas, après 14 semaines de traitement par l'exénatide à libération prolongée, aucun changement significatif de l'ASC du paracétamol n'a été observé par rapport à la période contrôle. La C_{max} du paracétamol diminuait de 16 % (à jeun) et de 5 % (post-prandial) et le t_{max} était augmenté approximativement d'1 heure à 1,4 heure (à jeun) et 1,3 heure (post-prandial) au cours de la période contrôle.

Les études d'interaction suivantes ont été conduites en utilisant 10 µg d'exénatide à libération immédiate mais pas avec exénatide à libération prolongée.

Warfarine

Un allongement du $t_{\max}$ d'environ 2 h a été observé quand la warfarine a été administrée 35 min après l'exénatide à libération immédiate. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la $C_{\max}$ ou l'ASC. L'augmentation de l'INR a été spontanément rapportée en cas d'association de la warfarine et de l'exénatide à libération prolongée. Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR doit être étroitement surveillé lors de l'initiation du traitement par l'exénatide à libération prolongée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Inhibiteurs de la hydroxy méthyl glutaryl-coenzyme A réductase

Quand l'exénatide à libération immédiate était associé à une dose unique de lovastatine (40 mg), 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 avec l'exénatide à libération immédiate contrôlées *versus* placebo d'une durée de 30 semaines ont montré que l'utilisation concomitante de l'exénatide et des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase n'était pas associée à des modifications significatives des paramètres lipidiques (voir rubrique 5.1). Aucune modification de posologie n'est nécessaire ; cependant les paramètres lipidiques doivent être surveillés de façon appropriée.

Digoxine et lisinopril

Il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif sur la $C_{\max}$ ou l'ASC au cours des études d'interaction de l'effet d'exénatide à libération immédiate sur la digoxine ou le lisinopril, cependant un allongement du $t_{\max}$ d'environ 2 h a été observé.

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 n'a pas modifié l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ de l'éthinyl estradiol et du lévonorgestrel. L'administration du contraceptif oral 35 min après l'exénatide n'a pas modifié l'ASC mais a 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 avec l'exénatide n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

En raison de la longue période d'élimination de l'exénatide à libération prolongée, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement par l'exénatide à libération prolongée. Ce médicament devra être interrompu au moins 3 mois avant une grossesse planifiée.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée 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 à libération prolongée ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée.

Allaitement

Aucune donnée n'existe sur l'excrétion de l'exénatide dans le lait humain. L'exénatide à libération prolongée 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 à libération prolongée a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsque l'exénatide à libération prolongée est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent et qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées). Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée étaient d'intensité légère à modérée.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables de l'exénatide à libération prolongée identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées (non observés dans les études cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Dans les études cliniques de l'exénatide à libération prolongée, les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione, une association de traitements hypoglycémiant oraux ou une insuline basale.

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables de l'exénatide à libération prolongée identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées

Classe de système d'organes /Effets indésirables	Fréquence de survenue					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Thrombocytopénie d'origine médicamenteuse						X ⁴
Affections du système immunitaire						
Réaction anaphylactique				X ¹		
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie (avec	X ¹					

un sulfamide hypoglycémiant)						
Hypoglycémie (avec insuline)		X ^{2, 3}				
Diminution de l'appétit		X ¹				
Déshydratation			X ¹			
Affections du système nerveux						
Céphalées		X ¹				
Sensation vertigineuse		X ¹				
Dysgueusie			X ¹			
Somnolence			X ¹			
Affections gastro-intestinales						
Obstruction intestinale			X ¹			
Pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4)			X ¹			
Nausées	X ¹					
Vomissements		X ¹				
Diarrhée	X ¹					
Dyspepsie		X ¹				
Douleur abdominale		X ¹				
Reflux gastro-oesophagien		X ¹				
Distension abdominale		X ¹				
Eructation			X ¹			
Constipation		X ¹				
Flatulence		X ¹				
Retard de la vidange gastrique			X ⁵			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Eruption maculaire ou papuleuse						X ⁴
Prurit, et / ou urticaire		X ¹				
Oedème angioneurotique						X ⁴
Abcès et cellulite au site d'injection						X ⁴
Hyperhidrose			X ¹			
Alopécie			X ¹			
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique			X ¹			

(voir rubrique 4.4).						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Prurit au site d'injection		X ¹				
Fatigue		X ¹				
Erythème au site d'injection		X ¹				
Eruption au site d'injection			X ¹			
Asthénie		X ¹				
Sensation de nervosité				X ¹		
Investigations						
INR augmenté (voir rubrique 4.4)						X ⁴

¹ Fréquence établie à partir de la base de données des douze études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité de l'exénatide à libération prolongée. N total = 2868, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 1002)

² Basée sur les événements d'hypoglycémie qui :

1. résultent d'une perte de conscience, de convulsions, ou d'un coma qui se sont résolus après administration de glucagon ou de glucose OU
2. demandent l'assistance d'une tierce personne pour la prise en charge du fait d'une altération de la conscience ou du comportement et présentant une glycémie < 54 mg/dL (3 mmol/L) OU
3. présentent des symptômes d'une hypoglycémie avec une glycémie concomitante < 54 mg/dL (3 mmol/L) avant traitement.

³ Fréquence rapportée, de la période de traitement de 28 semaines de l'étude contrôlée, de l'exénatide à libération prolongée en ajout de l'insuline glargine (N=231).

⁴ Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées de l'exénatide à libération prolongée (dénominateur inconnu).

⁵ Fréquence établie à partir de 16 études d'efficacité et de sécurité à long terme réalisées avec l'exénatide à libération prolongée N = 4086 au total.

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 entraînent une destruction des plaquettes en présence du médicament sensibilisant.

Hypoglycémie

L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand l'exénatide à libération prolongée était associé à un sulfamide hypoglycémiant (24,0 % *versus* 5,4 %) (voir rubrique 4.4). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'exénatide à libération prolongée était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline basale chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %).

A travers 12 études, la plupart des épisodes (99,9 % n=649) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/L) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.

Quand l'exénatide à libération prolongée était ajouté à l'insuline basale, aucun ajustement de la dose initiale d'insuline ne s'est avéré nécessaire. L'exénatide à libération prolongée en association avec l'insuline basale n'a montré aucune différence cliniquement significative de l'incidence des épisodes d'hypoglycémie comparée à l'insuline. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté dans le groupe de l'exénatide à libération prolongée associé à l'insuline.

Nausées

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec l'exénatide à libération prolongée ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec l'exénatide à libération immédiate. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.

Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée, de 5 % chez les patients traités par l'exénatide à libération immédiate. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par l'exénatide à libération prolongée et 1 % des patients traités par l'exénatide à libération immédiate.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée comparé aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant le traitement. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. En post-commercialisation, des cas d'abcès et de cellulite au site d'injection ont été rapportés.

Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines.

Immunogénicité

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

La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné.

Dans les études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à l'exénatide à libération prolongée était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.

Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide.

Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé.

L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).

Perte de poids rapide

Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).

Augmentation de la fréquence cardiaque

Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée. Quinze pour cent des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm.

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 effets de surdosages avec l'exénatide (fondés sur les études cliniques avec l'exénatide à libération immédiate) comportaient des nausées importantes, des vomissements importants et des diminutions rapides des glycémies. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adéquat doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, 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 et/ou à une thiazolidinedione, aucune augmentation de l'incidence des

hypoglycémies n'a été observée par rapport à la metformine et/ou une thiazolidinedione. 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.

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.

Effets pharmacodynamiques

L'exénatide améliore le contrôle glycémique des patients ayant un diabète de type 2 en diminuant de manière durable les glycémies à jeun et post-prandiales. Contrairement aux GLP-1 endogènes, l'exénatide à libération prolongée a un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique approprié à une administration hebdomadaire.

Une étude pharmacodynamique avec l'exénatide a démontré chez des patients ayant un diabète de type 2 (n=13) une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une seconde phase de sécrétion d'insuline améliorée, en réponse à un bolus intraveineux de glucose.

Efficacité et sécurité cliniques

Les résultats des études cliniques à long terme de l'exénatide à libération prolongée sont présentés ci-dessous, ces études ont inclus 1 356 sujets traités par l'exénatide à libération prolongée, 52 % d'hommes et 48 % de femmes ; 230 sujets (17 %) étaient âgés de 65 ans et plus.

De plus, une étude de suivi cardiovasculaire, en double aveugle contre placebo (EXSCEL) a inclus 14 752 patients présentant un diabète de type 2 associé à un risque CV de tout niveau en ajout des traitements standards.

Contrôle glycémique

Dans deux études, l'exénatide à libération prolongée 2 mg hebdomadaire a été comparé à l'exénatide 5 µg à libération immédiate administré deux fois par jour pendant 4 semaines suivi d'exénatide 10 µg à libération immédiate administré deux fois par jour. Une des études durait 24 semaines (n= 252) et l'autre étude durait 30 semaines (n=295), suivies d'une période d'extension en ouvert au cours de laquelle tous les patients étaient traités par l'exénatide à libération prolongée 2 mg hebdomadaire pour une période supplémentaire de 7 ans (n=258). Dans ces études, les baisses d'HbA_{1c} étaient manifestes dans les deux groupes de traitement dès la première mesure de l'HbA_{1c} après traitement (semaines 4 ou 6).

L'exénatide à libération prolongée a conduit à une réduction statistiquement significative de l'HbA_{1c} comparé aux patients recevant l'exénatide à libération immédiate (Tableau 2).

Un effet cliniquement pertinent sur l'HbA_{1c} a été observé chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée et l'exénatide à libération immédiate, quel que soit le traitement antidiabétique de fond dans les deux études.

Dans les deux études, un nombre cliniquement et statistiquement significativement plus important de patients traités par l'exénatide à libération prolongée comparé à ceux traités par l'exénatide à libération immédiate a atteint une réduction de l'HbA_{1c} ≤ 7 % ou < 7 % (p < 0,05 et p ≤ 0,0001 respectivement).

Les patients traités par l'exénatide à libération prolongée et ceux traités par l'exénatide à libération immédiate ont tous présenté une perte de poids par rapport au poids initial, mais la différence entre les deux bras de traitement n'était pas significative.

Dans l'extension d'étude non contrôlée, les patients évaluable qui sont passés à la semaine 30 de l'exénatide à libération immédiate à l'exénatide à libération prolongée (n = 121), ont obtenu la même amélioration de l'HbA_{1c} de -2,0% par rapport à la valeur initiale à la semaine 52 que les patients traités avec l'exénatide à libération prolongée.

Pour tous les patients qui ont terminé la phase d'extension d'étude non contrôlée de 7 ans (n = 122 des 258 patients inclus dans la phase d'extension), l'HbA_{1c} a progressivement augmenté à partir de la semaine 52, mais elle était toujours réduite après 7 ans par rapport à la valeur initiale (-1,5%). La perte de poids a été maintenue pendant 7 ans chez ces patients.

Tableau 2 : Résultats de deux études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée versus l'exénatide à libération immédiate associés à un régime alimentaire et une activité physique seuls, à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine et/ou une thiazolidinedione (patients en intention de traiter).

Etude de 24 semaines	Exénatide à libération prolongée 2 mg	Exénatide 10 µg à libération immédiate deux fois par jour
N	129	123
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
A l'inclusion	8,5	8,4
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,67 (-0,94 ; -0,39) **	
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	58	30
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
A l'inclusion	97	94
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,95 (-1,91 ; 0,01)	
Etude de 30 semaines		
N	148	147
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
A l'inclusion	8,3	8,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,33 (-0,54 ; -0,12) *	
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
A l'inclusion	102	102
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,08 (-1,29 ; 1,12)	

SE = erreur standard, IC= intervalle de confiance, * p< 0,05, **p< 0,0001

Une étude d'une durée de 26 semaines a été conduite au cours de laquelle l'exénatide à libération prolongée 2 mg a été comparé à l'insuline glargine une fois par jour. Par rapport au traitement par insuline glargine, l'exénatide à libération prolongée a démontré une variation de l'HbA_{1c} supérieure, a diminué significativement le poids corporel moyen et était associé à moins d'épisodes hypoglycémiques (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats d'une étude de 26 semaines avec l'exénatide à libération prolongée *versus* insuline glargine en association avec la metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (patients en intention de traiter).

	Exénatide à libération prolongée 2 mg	Insuline glargine¹
N	233	223
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
A l'inclusion	8,3	8,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,16 (-0,29 ; -0,03)*	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
A l'inclusion	91	91
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-4,05 (-4,57 ; -3,52) *	

SE = erreur standard, IC= intervalle de confiance, * p< 0,05

¹La dose d'insuline glargine était titrée pour obtenir une glycémie à jeun entre 4,0 et 5,5 mmol/L (72 à 100 mg/dL). La dose moyenne d'insuline glargine en début de traitement était de 10,1 UI/jour et a augmenté jusqu'à 31,1 UI/jour pour les patients traités par insuline glargine.

Les résultats à 156 semaines étaient cohérents avec ceux rapportés précédemment dans le rapport intermédiaire à 26 semaines. Le traitement par l'exénatide à libération prolongée a permis une amélioration persistante et significative du contrôle glycémique et du contrôle du poids, comparativement au traitement par l'insuline glargine. Les résultats de tolérance à 156 semaines étaient cohérents avec ceux rapportés à 26 semaines.

Dans une étude de 26 semaines en double aveugle, l'exénatide à libération prolongée était comparé aux doses maximales quotidiennes de sitagliptine et de pioglitazone chez des sujets traités également par metformine. Tous les groupes de traitement présentaient une réduction significative de l'HbA_{1c} comparé à la valeur initiale. L'exénatide à libération prolongée a démontré une supériorité par rapport à la fois à la sitagliptine et à la pioglitazone sur la variation de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale.

L'exénatide à libération prolongée a démontré des réductions du poids significativement plus importantes comparé à la sitagliptine. Les patients traités par pioglitazone ont pris du poids (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats d'une étude de 26 semaines de l'exénatide à libération prolongée *versus* sitagliptine et *versus* pioglitazone en association à la metformine (patients en intention de traiter).

	Exénatide à libération prolongée 2 mg	Sitagliptine 100 mg	Pioglitazone 45 mg
N	160	166	165
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)			
A l'inclusion	8,6	8,5	8,5
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) <i>versus</i> sitagliptine	-0,63 (-0,89 ; -0,37)**		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) <i>versus</i> pioglitazone	-0,32 (-0,57 ; -0,06)*		
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg)			
A l'inclusion	89	87	88
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) <i>versus</i> sitagliptine	-1,54 (-2,35 ; -0,72)*		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC) <i>versus</i> pioglitazone	-5,10 (-5,91 ; -4,28)**		

SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, * p< 0,05, **p< 0,0001

Dans une étude de 28 semaines en double aveugle, l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a été comparée à l'exénatide à libération prolongée seule et à la dapagliflozine seule chez des sujets traités également par de la metformine. Tous les groupes de traitement ont obtenu une diminution de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale. Le groupe de traitement exénatide à libération prolongée et dapagliflozine a présenté des réductions supérieures de l'HbA_{1c} par rapport à l'exénatide seule ou à la dapagliflozine seule en comparaison à la valeur initiale (Tableau 5).

L'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a démontré significativement une plus grande réduction du poids en comparaison à chaque médicament seul (Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats d'une étude de 28 semaines comparant l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine à l'exénatide à libération prolongée seule et à la dapagliflozine seule, en association à la metformine (patients en intention de traiter).

	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + Dapagliflozine 10 mg QD	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozine 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)			
A l'inclusion	9,3	9,3	9,3
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (95 % IC)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie à jeun (mmol/L) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (95 % IC)		-1,12** (-1,55 ; -0,68)	-0,92** (-1,36 ; -0,49)
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie postprandiale à 2 heures (mmol/L) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (95 % IC)		-1,54** (-2,10 ; -0,98)	-1,49** (-2,04 ; -0,93)
Poids corporel moyen (kg)			
A l'inclusion	92	89	91
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (95 % IC)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW= une fois par semaine, QD= une fois par jour, SE = erreur standard, CI= intervalle de confiance, N=nombre de patients.

^a La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modélisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA_{1c} à l'inclusion (< 9,0 % or ≥ 9,0 %), la semaine, et le traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que co-variante.

*p < 0.01, **p < 0.001.

Les valeurs de p sont toutes des valeurs de p ajustées pour des mesures multiples.

Les analyses excluent les mesures post traitement et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

Dans une étude en double aveugle de 28 semaines, l'exénatide à libération prolongée ajouté à l'insuline glargine seule ou avec la metformine a été comparé au placebo ajouté à l'insuline glargine seule ou avec la metformine. L'insuline glargine ciblant une glycémie à jeun entre 4,0 et 5,5 mmol/L (72 à 99 mg/dL) a été titrée.

L'exénatide à libération prolongée a démontré une supériorité au placebo en diminuant l'HbA_{1c} de la valeur initiale à la semaine 28 (Tableau 6).

Pour la diminution du poids corporel, l'exénatide à libération prolongée a été supérieur au placebo à la semaine 28 (Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'une étude de 28 semaines de l'exénatide à libération prolongée versus placebo en association avec l'insuline glargine seule ou avec la metformine (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg + Insuline glargine^a	Placebo + Insuline glargine^a
N	230	228
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
A l'inclusion	8,5	8,5
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,74* (-0,94 ; -0,54)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Poids corporel moyen (kg)		
A l'inclusion	94	94
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-1,52* (-2,19 ; -0,85)	
Variation de la glycémie postprandiale à 2 heures depuis l'inclusion (mmol/L) (±SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-1,54* (-2,17 ; -0,91)	

N= nombre de patients dans chaque groupe de traitement, SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, *valeur de p < 0,001 (ajustée pour des mesures multiples).

- La variation de la moyenne des moindres carrés de la dose journalière moyenne était de 1,6 unités pour le groupe de l'exénatide à libération prolongée et 3,5 unités pour le groupe placebo.
- La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modélisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA_{1c} à l'inclusion (< 9,0 % or ≥ 9,0 %), l'utilisation de SU (oui, non), la semaine, et le traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que co-variante. La variation absolue de la glycémie post-prandiale à 2 heures à la semaine 28 est modélisée de manière similaire en utilisant ANCOVA.
- Tous les patients avec des données manquantes ont été considérés comme non répondeurs.
- Après un repas test.

Les analyses excluent les mesures d'urgence post traitement ainsi que l'arrêt prématuré de la prise des médicaments de l'étude.

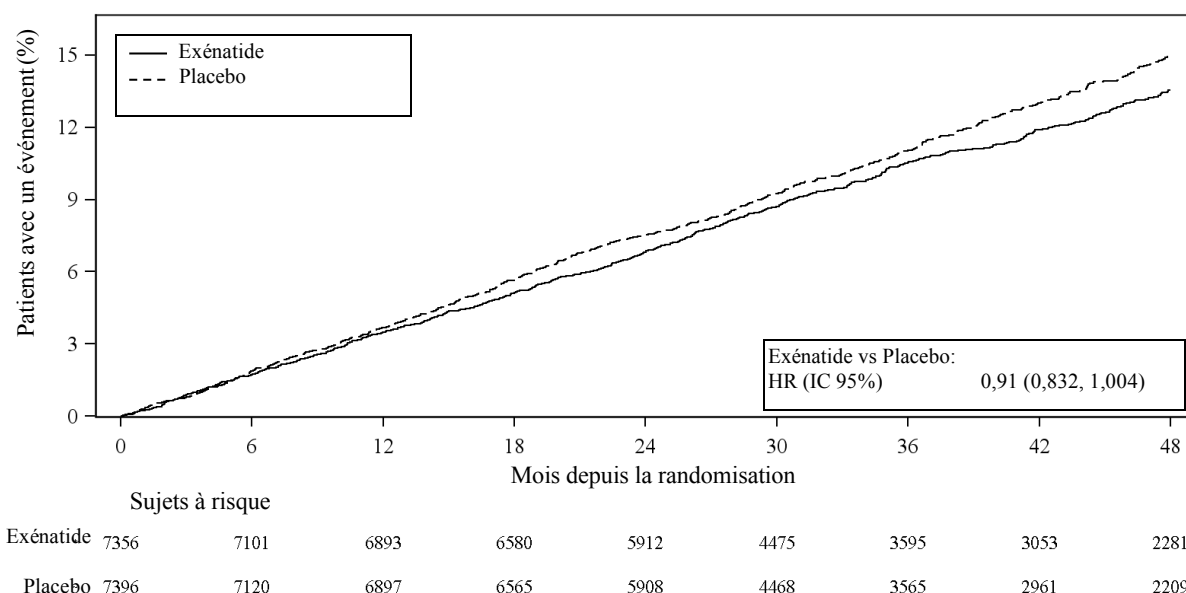
Évaluation cardiovasculaire

EXSCEL était une étude pragmatique de suivi cardiovasculaire (CV) chez les patients atteints de diabète de type 2 avec un risque CV de tout niveau. Un total de 14 752 patients ont été randomisés 1:1, soit à l'exénatide à libération prolongée 2 mg une fois par semaine soit au placebo, ajouté aux soins standards actuels qui pouvaient inclure des inhibiteurs de SGLT2. Les patients ont été suivis comme dans la pratique clinique standard pendant une période médiane de 38,7 mois avec une durée médiane de traitement de 27,8 mois. Le statut vital était connu à la fin de l'étude pour 98,9 % et 98,8 % des patients du groupe exénatide à libération prolongée et du groupe placebo, respectivement. L'âge moyen à l'entrée dans l'étude était de 62 ans (avec 8,5 % des patients âgés de 75 ans et plus). Environ 62 % des patients étaient des hommes. L'IMC moyen était de 32,7 kg / m² et la durée moyenne du diabète était de 13,1 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,1 %. Environ 49,3 % présentaient une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 60 à ≤ 89 mL / min / 1,73 m²) et 21,6 % présentaient une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 à ≤ 59 mL / min / 1,73 m²). Dans l'ensemble, 26,9 % des patients n'avaient jamais eu d'événement CV, 73,1 % avaient au moins un événement CV antérieur.

Le critère principal de sécurité (non infériorité) et d'efficacité (supériorité) dans EXSCEL était le délai de survenue du premier événement cardiaque majeur (MACE) confirmé : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. La mortalité toutes causes confondues était le critère d'évaluation secondaire initial évalué.

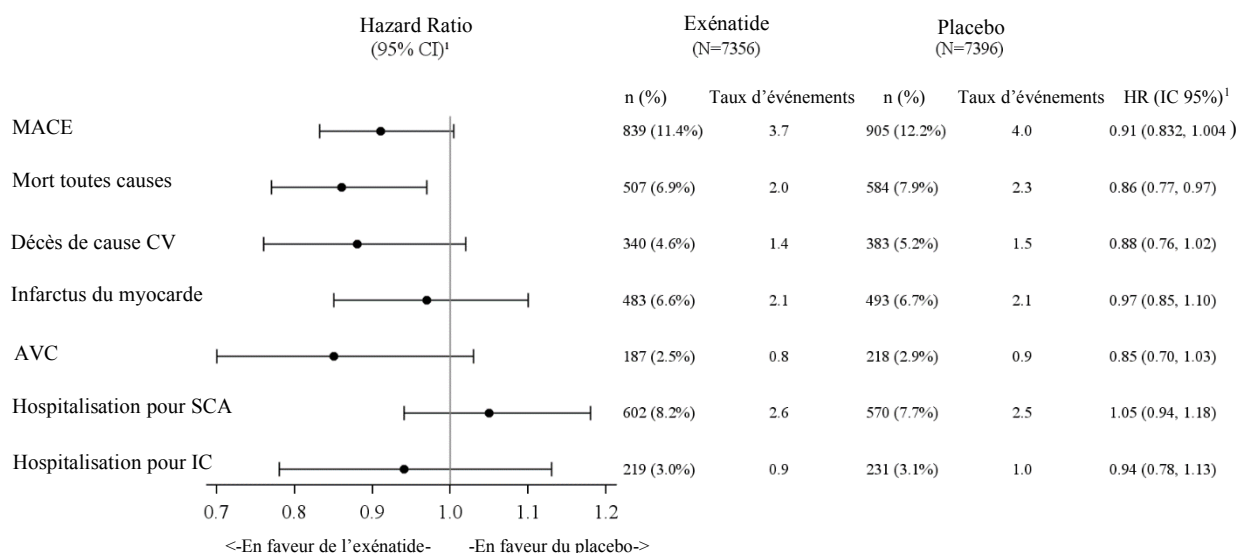
L'exénatide à libération prolongée n'a pas augmenté le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo lorsqu'il a été ajouté aux soins standards actuels (HR : 0,91; IC à 95 % : 0,832 ; 1,004 p < 0,001 pour une non infériorité), voir figure 1. Dans l'analyse pré-spécifiée d'un sous-groupe de l'étude EXSCEL, le HR du MACE était de 0,86 (IC à 95% : 0,77 – 0,97) chez des patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé à l'inclusion [DFGe] ≥ 60 mL/min/1,73 m² et de 1,01 (IC à 95% : 0,86 – 1,19) chez des patients avec un DFGe à l'inclusion < 60 mL/min/1,73 m². Les résultats cardiovasculaires des critères composites primaires et secondaires sont présentés à la figure 2.

Figure 1 : Temps jusqu'au premier MACE (en intention de traiter les patients)



HR=hazard ratio, IC= intervalle de confiance

Figure 2 : Forest Plot : Analyse des critères d'évaluation primaires et secondaires (en intention de traiter les patients)



SCA = syndrome coronaire aigu ; IC = intervalle de confiance ; CV = cardiovasculaire ; IC = insuffisance cardiaque ; HR = hazard ratio; MACE = événement cardiaque indésirable majeur; IM = infarctus du myocarde; n = nombre de patients avec un événement; N = nombre de patients dans le groupe de traitement.

¹ Le HR (actif / placebo) et l'IC sont basés sur le modèle de régression des risques proportionnels de Cox, stratifiés par événement CV antérieur, avec le groupe de traitement uniquement comme variable explicative.

La nécessité d'un traitement antihyperglycémiant supplémentaire a été diminué de 33% dans le groupe exénatide à libération prolongée (incidence ajustée en fonction de l'exposition de 10,5 pour 100 patients-année) par rapport au groupe placebo (incidence corrigée de l'exposition de 15,7 pour 100 patients-année). Une réduction du taux d'HbA_{1c} a été observée au cours de l'ensemble de l'essai avec une différence de traitement de -0,53 % (exénatide à libération prolongée par rapport au placebo).

Poids corporel

Une réduction du poids corporel comparé au poids à l'inclusion a été observée dans toutes les études avec l'exénatide à libération prolongée. Dans les 4 études contrôlées avec comparateurs, cette réduction du poids a été observée chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée indépendamment de la présence de nausées, bien que la réduction fût plus importante dans le groupe ayant des nausées (réduction moyenne de - 2,9 kg à -5,2 kg pour les patients ayant des nausées *versus* de - 2,2 kg à -2,9 kg pour ceux n'ayant pas de nausées).

Dans les 4 études contrôlées avec comparateurs, le pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids associée à une diminution de l'HbA_{1c} est compris entre 70 et 79 % (le pourcentage de patients ayant présenté une diminution de l'HbA_{1c} est compris entre 88 et 96 %).

Glucose plasmatique/sérique

Le traitement avec l'exénatide à libération prolongée a conduit à des diminutions significatives de la glycémie plasmatique/sérique à jeun, ces diminutions ont été observées dès 4 semaines. Dans l'étude contrôlée versus placebo avec l'insuline glargine, la variation de la glycémie à jeun depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 28 était de - 0,7 mmol/L pour le groupe de l'exénatide à libération prolongée et de - 0,1 mmol/L pour le groupe placebo. De plus, des diminutions des concentrations postprandiales ont également été observées. L'amélioration des glycémies à jeun était durable pendant 52 semaines.

Fonction bêta-cellulaire

Les études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée mettent en évidence une amélioration de la fonction bêta-cellulaire, en utilisant des mesures telles que le modèle d'homéostasie (HOMA-B). La pérennité de l'effet sur la fonction bêta-cellulaire était maintenue durant 52 semaines.

Pression artérielle

Une diminution de la pression artérielle systolique a été observée au cours des 4 études contrôlées avec l'exénatide à libération prolongée (de 2,9 mmHg à 4,7 mmHg). Dans l'étude comparative avec l'exénatide à libération immédiate sur 30 semaines, l'exénatide à libération prolongée et l'exénatide à libération immédiate ont diminué significativement la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale ($4,7 \pm 1,1$ mmHg et $3,4 \pm 1,1$ mmHg respectivement), la différence entre les groupes de traitement n'était pas significative. Des améliorations de la pression artérielle étaient maintenues sur 52 semaines.

Dans l'étude contrôlée versus placebo avec l'insuline glargine la variation de la pression artérielle systolique depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 28 était de $-2,6$ mmHg pour le groupe de l'exénatide à libération prolongée et de $-0,7$ mmHg pour le groupe placebo.

Le traitement avec l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a conduit à la semaine 28 à une diminution moyenne significative de $-4,3 \pm 0,8$ mmHg de la pression artérielle systolique comparée à celle avec l'exénatide à libération prolongée seule de $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) ou à celle avec la dapagliflozine seule de $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Lipides à jeun

L'exénatide à libération prolongée n'a pas montré d'effets négatifs sur les paramètres lipidiques.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'exénatide à libération prolongée dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés d'absorption de l'exénatide reflètent les propriétés de libération prolongée de la formulation de l'exénatide à libération prolongée. Une fois absorbé dans la circulation, exénatide est distribué et éliminé conformément à ses propriétés systémiques pharmacocinétiques connues (tel que décrit dans cette rubrique).

Absorption

Après administration hebdomadaire de 2 mg de l'exénatide à libération prolongée, les concentrations moyennes de l'exénatide dépassaient les concentrations moyennes efficaces (~ 50 pg/mL) en 2 semaines avec une augmentation graduelle de la concentration plasmatique moyenne d'exénatide pendant plus de 6 à 7 semaines. Par la suite, des concentrations d'exénatide d'approximativement 151-265 pg/mL ont été maintenues, indiquant que l'état d'équilibre était atteint. Les concentrations d'exénatide à l'état d'équilibre étaient maintenues pendant l'intervalle d'une semaine entre les doses avec une fluctuation minimale en pic et en creux à partir de cette concentration thérapeutique moyenne.

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. La clairance apparente moyenne de l'exénatide est de 9 L/h. Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose. Approximativement 10 semaines après l'arrêt du traitement par l'exénatide à libération prolongée, les concentrations moyennes plasmatiques d'exénatide ont diminué sous des concentrations minimales détectables.

Populations particulières

Atteinte de la fonction rénale

Une analyse pharmacocinétique d'une population de patients ayant une insuffisance rénale recevant l'exénatide à libération prolongée 2 mg, indique qu'il peut y avoir une augmentation de l'exposition d'approximativement 74 % et 23 % (prédiction médiane dans chaque groupe) respectivement chez les insuffisants rénaux modérés (N=10) et légers (N=56), comparé aux patients ayant une fonction rénale normale (N=84).

Atteinte de la fonction hépatique

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

Sexe, race et poids

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

Sujets âgés

Les données 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 avec l'exénatide à libération immédiate chez des patients ayant 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 de l'exénatide à libération immédiate réalisée chez 13 patients avec un diabète 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. Aucune étude de pharmacocinétique avec l'exénatide à libération prolongée n'a été conduite dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, ou génotoxicité conduites avec l'exénatide à libération immédiate ou l'exénatide à libération prolongée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des tumeurs thyroïdiennes ont été observées chez le rat et la souris ayant reçu des agonistes du récepteur du GLP-1 à longue durée d'action. Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans conduite chez le rat avec l'exénatide à libération prolongée, une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes à cellules C a été observée à des doses ≥ 2 fois supérieures à l'exposition systémique humaine basée sur l'ASC. La pertinence clinique de ces résultats n'est actuellement pas connue.

Les études chez l'animal avec l'exénatide n'ont pas montré d'effet délétère sur la fertilité ; des doses élevées d'exénatide ont entraîné des effets sur le squelette ainsi qu'une diminution de la croissance foétale et néonatale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

poly (D,L-lactide-co-glycolide)
saccharose

Solvant

carmellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
dihydrogène-phosphate de sodium, monohydraté
phosphate de disodium, heptahydraté
eau pour injection
hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après mise en suspension

La suspension doit être injectée immédiatement après le mélange de la poudre et du solvant.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Les stylos peuvent être gardés jusqu'à 4 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C avant utilisation. A la fin de cette période, les stylos doivent être utilisés ou jetés.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque stylo à double chambre contient de la poudre d'exénatide et du solvant dans une cartouche de verre de type 1, scellée à une extrémité par un bouchon de caoutchouc chlorobutyl et un opercule en aluminium, et à l'autre extrémité par un piston en caoutchouc chlorobutyl. Les deux chambres sont séparées par un deuxième piston en caoutchouc chlorobutyl.

Chaque stylo est muni d'une aiguille. Chaque boîte contient également une aiguille de rechange.

Utiliser uniquement les aiguilles fournies avec le stylo.

Conditionnement de 4 stylos préremplis à dose unique et un conditionnement multiple contenant 12 stylos préremplis à dose unique (3 conditionnements de 4).

Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les stylos préremplis sont exclusivement à usage unique.

Le stylo doit être sorti du réfrigérateur au moins 15 minutes avant l'injection. La poudre contenue dans l'une des chambres doit être mélangée avec le solvant contenu dans l'autre chambre du stylo prérempli. Le solvant doit être inspecté visuellement avant l'utilisation. Le solvant doit être utilisé uniquement s'il est limpide et sans particule. Après mise en suspension, le mélange doit être utilisé

uniquement s'il est blanc à blanc cassé et trouble. Veuillez-vous reporter à la notice et aux instructions d'utilisation pour des informations complémentaires sur la suspension et l'administration.

Utiliser uniquement les aiguilles spécifiques fournies avec le stylo.

L'exénatide à libération prolongée doit être injecté par voie sous-cutanée immédiatement après le mélange de la poudre et du solvant.

L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Il doit être indiqué au patient d'éliminer le stylo en respectant les règles de sécurité, l'aiguille encore fixée, après chaque injection.

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

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/1/11/696/003-004

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

Date de première autorisation : 17 juin 2011
Date du dernier renouvellement : 18 février 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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bydureon 2 mg, suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli délivre une dose de 2 mg d'exénatide dans 0,85 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli (BCise).

Suspension opaque de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bydureon est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète incluant l'insuline basale, lorsque le traitement en cours, en complément d'un régime alimentaire adapté et d'une activité physique, ne permet pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, et les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.

Chez les patients passant du traitement par l'exénatide à libération immédiate (Byetta) à l'exénatide à libération prolongée (Bydureon ou Bydureon BCise), il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les quatre premières semaines qui suivent l'initiation du traitement. Il est possible de passer d'un produit à base d'exénatide à libération prolongée à l'autre (Bydureon ou Bydureon BCise), sans qu'aucun effet significatif sur la glycémie ne soit attendu.

Quand l'exénatide à libération prolongée est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand il 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).

L'exénatide à libération prolongée doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dernière dose ait été administrée au moins trois jours avant. L'exénatide à libération prolongée peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible, à condition que la dose suivante soit prévue au moins 3 jours plus tard. Les patients peuvent ensuite reprendre l'administration hebdomadaire habituelle.

En cas d'oubli d'une dose et la dose suivante étant prévue 1 ou 2 jours plus tard, le patient ne doit pas s'administrer la dose oubliée et doit reprendre l'administration de l'exénatide à libération prolongée le jour suivant prévu.

L'utilisation de ce médicament ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiantes ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par exénatide à libération prolongée et de la réduction de l'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction de la dose d'insuline est recommandée.

Si un traitement hypoglycémiant différent est initié après l'arrêt de l'exénatide à libération prolongée, la libération prolongée du produit doit être prise en compte (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte, car elle diminue généralement avec l'âge (voir *Atteinte de la fonction rénale*) (voir rubrique 5.2).

Atteinte de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une atteinte légère ou modérée de la fonction rénale.

L'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients avec une pathologie rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 30 mL/min) (voir rubrique 4.4).

Atteinte de la fonction hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'exénatide à libération prolongée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.2, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

L'exénatide à libération prolongée est à administrer par le patient lui-même. Chaque stylo ne peut être utilisé que par une personne et une seule fois.

Avant l'initiation de l'exénatide à libération prolongée, il est fortement recommandé que les patients et les soignants soient formés par leur professionnel de santé. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement.

Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après le mélange complet du médicament.

Quand il est associé à de l'insuline, l'exénatide à libération prolongée et l'insuline doivent être administrés en deux injections séparées.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et le « Manuel d'utilisation ».

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 à libération prolongée ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.

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

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant 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 ; par conséquent, les formulations d'exénatide à libération prolongée ne sont pas recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (DFG < 30 mL/min).

Il y a eu des notifications peu fréquentes d'altération de la fonction rénale avec l'exénatide, 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 événements 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.

Maladie gastro-intestinale sévère

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

Pancréatite aiguë

L'utilisation des agonistes du récepteur du GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Dans les études cliniques portant sur Bydureon BCise, une pancréatite aiguë est survenue chez 0,4 % des patients. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec l'exénatide à libération prolongée. 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 du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, ce médicament doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, il ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.

Association de médicaments

L'utilisation de formulations d'exénatide à libération prolongée 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 du récepteur du GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation

d'une formulation d'exénatide à libération prolongée en association à l'exénatide à libération immédiate n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Interaction avec la warfarine

Des cas d'augmentation de l'INR (*International Normalized Ratio*) ont été spontanément rapportés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation concomitante de la warfarine et de l'exénatide (voir rubrique 4.5).

Hypoglycémie

Au cours des études cliniques, le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque l'exénatide à libération prolongée était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant 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 rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par l'exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. Les patients ayant une perte de poids rapide doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes de cholélithiase.

Arrêt de traitement

Après l'arrêt du traitement, l'effet de l'exénatide à libération prolongée peut perdurer, car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant 10 semaines. Le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être fait en conséquence, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister jusqu'à la diminution des taux d'exénatide.

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

Sulfamides hypoglycémiants

Un ajustement de la dose du sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire du fait de l'augmentation du risque d'hypoglycémie associée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Vidange gastrique

Les résultats d'une étude utilisant le paracétamol comme marqueur de la vidange gastrique suggèrent que l'effet de l'exénatide à libération prolongée en tant que ralentisseur de la vidange gastrique est mineur et qu'il n'est pas attendu que cet effet entraîne des réductions cliniquement significatives de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption des médicaments oraux administrés en association. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les médicaments sensibles à une vidange gastrique retardée.

Lorsque 1 000 mg de paracétamol en comprimés ont été administrés, avec ou sans repas, après 14 semaines de traitement par l'exénatide à libération prolongée, aucun changement significatif de l'ASC du paracétamol n'a été observé par rapport à la période contrôle. La $C_{\max}$ du paracétamol a diminué de 16 % (à jeun) et de 5 % (après le repas) et le $t_{\max}$ a augmenté pour passer d'approximativement 1 heure au cours de la période contrôle à 1,4 heure (à jeun) et 1,3 heure (après le repas).

Les études d'interaction suivantes ont été conduites en utilisant 10 µg d'exénatide à libération immédiate, mais pas avec les formulations d'exénatide à libération prolongée :

Warfarine

Un allongement du $t_{\max}$ d'environ 2 h a été observé quand la warfarine a été administrée 35 min après l'exénatide à libération immédiate. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la $C_{\max}$ ou

l'ASC. Une augmentation de l'INR a été spontanément rapportée en cas d'association de la warfarine et de l'exénatide à libération prolongée. Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR doit être étroitement surveillé lors de l'initiation du traitement par l'exénatide à libération prolongée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme-A réductase

Quand l'exénatide à libération immédiate était associé à une dose unique de lovastatine (40 mg), l'ASC et la $C_{\max}$ de la lovastatine étaient respectivement diminuées d'environ 40 % et 28 % et le $t_{\max}$ était allongé d'environ 4 heures par rapport à la lovastatine administrée seule. Des études cliniques avec l'exénatide à libération immédiate contrôlées *versus* placebo d'une durée de 30 semaines ont montré que l'utilisation concomitante de l'exénatide et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase n'était pas associée à des modifications significatives des paramètres lipidiques (voir rubrique 5.1). Aucune modification de posologie n'est nécessaire ; cependant, les paramètres lipidiques doivent être surveillés de façon appropriée.

Digoxine et lisinopril

Il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif sur la $C_{\max}$ ou l'ASC au cours des études d'interaction de l'effet de l'exénatide à libération immédiate sur la digoxine ou le lisinopril, mais un allongement du $t_{\max}$ d'environ 2 h a été observé.

Éthinylestradiol et lévonorgestrel

L'administration d'un contraceptif oral combiné (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel) une heure avant l'exénatide à libération immédiate n'a pas modifié l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel. L'administration du contraceptif oral 35 minutes après l'exénatide n'a pas modifié l'ASC, mais a induit une diminution de la $C_{\max}$ de l'éthinylestradiol de 45 % et de la $C_{\max}$ du lévonorgestrel de 27 à 41 % ainsi qu'un allongement du $t_{\max}$ de 2 à 4 h du fait du ralentissement de la vidange gastrique. La diminution de la $C_{\max}$ a une signification clinique limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Les études d'interaction avec l'exénatide n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

En raison de la longue période d'élimination de l'exénatide à libération prolongée, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement par l'exénatide à libération prolongée. Ce médicament devra être interrompu au moins 3 mois avant une grossesse planifiée.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée chez la femme enceinte. Les 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 à libération prolongée ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée.

Allaitement

On ne sait pas si l'exénatide est excrété dans le lait maternel. L'exénatide à libération prolongée ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été conduite chez l'homme.

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

L'exénatide à libération prolongée a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsqu'il est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, les

patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents au cours des études cliniques étaient gastro-intestinaux (principalement des nausées (8 %), qui ont eu tendance à se dissiper avec la poursuite du traitement), des céphalées (4 %) et des réactions au site d'injection, telles qu'un prurit (3 %) et un érythème (2 %). Par ailleurs, des cas d'hypoglycémie sont survenus très fréquemment avec un sulfamide hypoglycémiant (voir Description des effets indésirables sélectionnés, ci-dessous). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables de Bydureon BCise identifiés à partir des études cliniques sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Les données poolées des études cliniques portant sur Bydureon BCise comprennent deux études de phase III contrôlées *versus* comparateur d'une durée de 6 à 12 mois. Les phases de suivi et d'extension des études sont incluses dans ces données poolées. Les traitements de base incluaient un régime alimentaire adapté et une activité physique seuls ou avec de la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements hypoglycémiants oraux. Les effets indésirables observés avec l'exénatide à libération prolongée en dehors des études cliniques portant sur Bydureon BCise sont également inclus dans le Tableau 1.

Les traitements de base dans les études cliniques de l'exénatide à libération prolongée incluaient un régime alimentaire adapté et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione, une association de traitements hypoglycémiants oraux ou une insuline basale.

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

Tableau 1 : Effets indésirables de Bydureon BCise identifiés à partir des études cliniques

Classe de système d'organes/Effets indésirables	Fréquence de survenue ¹					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Thrombocytopénie d'origine médicamenteuse ⁹						X
Affections du système immunitaire						
Réaction anaphylactique ²				X		
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) ^{5,6,7}	X					
Hypoglycémie (sans sulfamide hypoglycémiant) ^{5,6,7}			X			
Hypoglycémie (avec insuline) ^{3,4,5}		X				
Diminution de l'appétit			X			
Déshydratation			X			
Affections du système nerveux						
Céphalées		X				
Sensation vertigineuse		X				
Dysgueusie			X			
Somnolence ²			X			
Affections gastro-intestinales						
Nausées ⁵		X				
Diarrhée		X				
Vomissements		X				
Constipation		X				
Dyspepsie		X				
Reflux gastro-œsophagien		X				
Distension abdominale		X				
Douleur abdominale		X				
Flatulences			X			
Pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4)			X			
Éructation ²			X			
Occlusion intestinale ²			X			
Retard de la vidange gastrique ¹⁰			X			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Urticaire			X			
Hyperhidrose			X			
Éruption maculaire ou papuleuse			X			
Prurit			X			

Classe de système d'organes/Effets indésirables	Fréquence de survenue ¹					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Alopécie ²			X			
Angio-œdème ⁹						X
Abcès et cellulite au site d'injection ⁹						X
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale ⁸			X			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Prurit au site d'injection ⁵		X				
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale ⁸			X			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Prurit au site d'injection ⁵		X				
Érythème au site d'injection ⁵		X				
Fatigue		X				
Réaction au site d'injection ⁵			X			
Asthénie			X			
Éruption au site d'injection ⁵			X			
Sensation de nervosité ²				X		
Investigations						
INR augmenté ⁹ (voir rubrique 4.4)						X

¹ Fréquence basée sur les études terminées d'efficacité et de sécurité à long terme (n = 526), sauf indication contraire. Comprend le suivi de soixante-dix jours suivant la dernière dose reçue et la période d'extension.

² Fréquence basée sur douze études terminées d'efficacité et de sécurité à long terme de l'exénatide à libération prolongée. n = 2 868 au total.

³ Basée sur les événements d'hypoglycémie qui 1. ont entraîné une perte de connaissance, des convulsions ou un coma qui se sont résolus après administration de glucagon ou de glucose OU 2. demandent l'assistance d'une tierce personne pour la prise en charge du fait d'une altération de la conscience ou du comportement et sont associés à une glycémie < 54 mg/dL (3 mmol/L) OU 3. entraînent des symptômes d'une hypoglycémie avec une glycémie concomitante < 54 mg/dL (3 mmol/L) avant traitement.

⁴ Fréquence rapportée de la période de traitement contrôlée de 28 semaines de l'étude de l'exénatide à libération prolongée en ajout de l'insuline glargine (n = 231).

⁵ Voir Description des effets indésirables sélectionnés, ci-dessous.

⁶ Fréquences rapportées dans les données poolées des périodes contrôlées des deux études cliniques de phase III (n = 410).

⁷ Basée sur les événements d'hypoglycémie qui présentent des symptômes d'une hypoglycémie avec une glycémie concomitante < 54 mg/dL (3 mmol/L) avant traitement.

⁸ Inclut insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique. Voir rubrique 4.4.

⁹ Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées de l'exénatide à libération prolongée (dénominateur inconnu).

¹⁰ Fréquence établie à partir de 16 études d'efficacité et de sécurité à long terme réalisées avec l'exénatide à libération prolongée N = 4086 au total.

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 entraînent une destruction des plaquettes en présence du médicament sensibilisant.

Hypoglycémie

Aucun événement d'hypoglycémie majeure n'a été observé avec Bydureon BCise. L'incidence globale des hypoglycémies mineures était de 6,3 %. Cette incidence était augmentée quand il était utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant (26,1 %) *versus* sans sulfamide hypoglycémiant (0,9 %) (voir rubrique 4.4). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Quand l'exénatide à libération prolongée était ajouté à l'insuline basale, aucun ajustement de la dose initiale d'insuline ne s'est avéré nécessaire. L'exénatide à libération prolongée en association avec l'insuline basale n'a montré aucune différence cliniquement significative de l'incidence des épisodes d'hypoglycémie par rapport à l'insuline. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté dans le groupe de l'exénatide à libération prolongée associé à l'insuline.

Nausées

L'effet indésirable gastro-intestinal rapporté le plus fréquemment était des nausées. Pendant la période contrôlée de l'étude clinique comparant Bydureon BCise à l'exénatide à libération immédiate, des nausées ont été rapportées chez respectivement 9,6 % et 20,5 % des patients de chaque groupe. Dans l'ensemble, 9,3 % des patients traités par Bydureon BCise ont rapporté des nausées pendant la période contrôlée des deux études cliniques. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée, ils étaient associés à l'initiation du traitement et leur fréquence a diminué avec le temps.

Réactions au site d'injection

Pendant la période contrôlée des études cliniques, des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par Bydureon BCise que chez ceux traités par le comparateur (24 % *versus* 4 % avec l'exénatide à libération immédiate). Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à l'arrêt du médicament à l'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant le traitement. Un site d'injection différent doit être utilisé chaque semaine. En post-commercialisation avec l'exénatide à libération prolongée, des cas d'abcès et de cellulite au site d'injection ont été rapportés.

Des nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations en microsphères de polymère poly (D,L-lactide-co-glycolide). La plupart de ces nodules n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient avec le temps.

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par l'exénatide à libération prolongée peuvent développer des anticorps anti-exénatide.

Approximativement 42 % des patients ont développé un faible taux d'anticorps anti-exénatide et 32 % des patients ont développé un taux élevé d'anticorps à tout moment au cours des études. Le pourcentage de patients avec anticorps, en particulier avec un taux élevé, était maximal environ 8 à

16 semaines après l'administration, puis a diminué avec le temps. À la fin de l'étude, approximativement 43 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide et 14 % des patients avaient un taux élevé d'anticorps. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) chez les patients traités par Bydureon BCise et présentant un faible taux d'anticorps à la dernière visite (-1,1 % à -1,5 %) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps (-1,1 % à -1,4 %). Même si les patients ayant un taux élevé d'anticorps à la dernière visite présentaient une réponse HbA_{1c} atténuée, les réductions de l'HbA_{1c} chez ces patients étaient cliniquement pertinentes (-0,6 % à -0,7 %).

Parmi les patients traités par Bydureon BCise et évaluable pour les anticorps (n = 393), l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent nodule au site d'injection) au cours des deux études était d'environ 20 %. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (16 %) et ceux ayant un faible taux d'anticorps (16 %) que chez les patients avec un taux d'anticorps élevé (27 %).

Perte de poids rapide

Dans une étude de 30 semaines, approximativement 3 % (n = 4/148) des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).

Augmentation de la fréquence cardiaque

Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,4 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de la période contrôlée des études cliniques portant sur Bydureon BCise. Quinze pour cent des patients traités par l'exénatide à libération prolongée ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5 % à 10 % des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm.

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 effets de surdosages avec l'exénatide (fondés sur les études cliniques avec l'exénatide à libération immédiate) comportaient des nausées importantes, des vomissements importants et des diminutions rapides de la glycémie. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adéquat doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés en cas de diabète, 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 au récepteur connu du GLP-1 humain et l'active, son mécanisme d'action utilisant l'AMP cyclique et/ou d'autres voies de signalisation 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 et/ou à une thiazolidinedione, aucune augmentation de l'incidence des hypoglycémies n'a été observée par rapport au placebo associé à la metformine et/ou à une thiazolidinedione. Ceci peut être dû à ce 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 la vitesse d'apparition du glucose absorbé lors des repas dans la circulation.

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

Effets pharmacodynamiques

L'exénatide améliore le contrôle glycémique des patients ayant un diabète de type 2 en diminuant de manière durable les glycémies à jeun et postprandiale. Contrairement au GLP-1 endogène, l'exénatide à libération prolongée présente un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique approprié à une administration hebdomadaire.

Une étude pharmacodynamique avec l'exénatide a démontré chez des patients ayant un diabète de type 2 (n = 13) une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une seconde phase de sécrétion d'insuline améliorée, en réponse à un bolus intraveineux de glucose.

Efficacité et sécurité cliniques

Les résultats de deux études portant sur Bydureon BCise et de six études cliniques à long terme avec l'exénatide à libération prolongée sont présentés ci-dessous ; ces études ont inclus 1 766 sujets (556 traités par Bydureon BCise), 53 % d'hommes et 47 % de femmes ; 304 sujets (17 %) étaient âgés de 65 ans et plus.

De plus, une étude de suivi cardiovasculaire, en double aveugle contre placebo (EXSCEL) a inclus 14 752 patients présentant un diabète de type 2 associé à un risque CV de tout niveau en ajout des traitements standards.

Contrôle glycémique

Bydureon BCise

Dans une étude en ouvert de 28 semaines, Bydureon BCise a été comparé à l'exénatide à libération immédiate chez des patients suivant un programme consistant en un régime alimentaire adapté et une activité physique seuls ou avec un traitement stable par des médicaments hypoglycémisants oraux. Les deux groupes de traitement ont présenté une réduction de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale. Bydureon BCise a démontré une supériorité par rapport à l'exénatide à libération immédiate sur la réduction de l'HbA_{1c} entre l'inclusion et la semaine 28 (Tableau 2). La période contrôlée *versus* comparateur de 28 semaines de l'étude a été suivie par une période d'extension de 24 semaines au cours de laquelle tous les patients ont reçu un traitement par ce médicament. L'effet sur l'HbA_{1c} est resté cliniquement significatif sur 52 semaines, mais il a partiellement diminué avec le temps dans le groupe recevant initialement Bydureon BCise.

Les patients traités par Bydureon BCise et ceux traités par l'exénatide à libération immédiate ont tous présenté une perte de poids à la semaine 28 par rapport au poids initial (Tableau 2). La différence entre les deux groupes de traitement n'était pas significative. Les pertes de poids s'étaient poursuivies à la semaine 52.

Tableau 2 : Résultats d'une étude de 28 semaines avec Bydureon BCise *versus* l'exénatide à libération immédiate avec un régime alimentaire adapté et une activité physique seuls ou avec

un traitement stable par des médicaments hypoglycémisants oraux (population en intention de traiter modifiée¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Exénatide 10 µg à libération immédiate BID
N	229	146
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
À l'inclusion	8,5	8,5
Variation depuis l'inclusion (± SE) ²	-1,4 (±0,1)	-1,0 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion <i>versus</i> l'exénatide à libération immédiate (IC 95 %)²	-0,37* (-0,63 ; -0,10)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %³	49	43
Poids corporel moyen (kg)		
À l'inclusion	97	97
Variation depuis l'inclusion (± SE) ²	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion <i>versus</i> l'exénatide à libération immédiate (IC 95 %)²	+0,40 (-0,48 ; 1,28)	
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)²	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion <i>versus</i> l'exénatide à libération immédiate (IC 95 %)²	-0,56 (-1,20 ; 0,08)	

QW = une fois par semaine, BID = deux fois par jour, n = nombre de patients par groupe de traitement, SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance.

*valeur de p < 0,01.

¹ Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude.

² Moyenne des moindres carrés.

³ Dernière observation reportée (LOCF).

Dans une étude en ouvert de 28 semaines (en aveugle pour le médicament oral), Bydureon BCise a été comparé à la sitagliptine et à un placebo chez des patients traités également par metformine à raison de ≥ 1 500 mg par jour. Bydureon BCise a démontré une supériorité par rapport à la sitagliptine et au placebo sur la réduction de l'HbA_{1c} entre l'inclusion et la semaine 28 (Tableau 3).

Les patients traités par Bydureon BCise et ceux traités par la sitagliptine ont tous présenté une perte de poids à la semaine 28 par rapport au poids initial (Tableau 3). La différence entre les deux groupes de traitement n'était pas significative.

Tableau 3 : Résultats d'une étude de 28 semaines avec Bydureon BCise *versus* la sitagliptine et un placebo en association avec la metformine (population en intention de traiter modifiée¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptine 100 mg QD	Placebo QD
N	181	122	61
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)			
À l'inclusion	8,4	8,5	8,5
Variation depuis l'inclusion (± SE) ²	-1,1 (± 0,1)	-0,8 (± 0,1)	-0,4 (± 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion <i>versus</i> la sitagliptine (IC 95 %)²	-0,38* (-0,70 ; -0,06)		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion <i>versus</i> le placebo (IC 95 %)²	-0,72** (-1,15 ; -0,30)		

	Bydureon BCise2 mg QW	Sitagliptine 100 mg QD	Placebo QD
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %³	43*	32	25
Poids corporel moyen (kg)			
À l'inclusion	89	88	89
Variation depuis l'inclusion (± SE) ²	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+0,2 (± 0,5)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion <i>versus</i> la sitagliptine (IC 95 %)²	+0,07 (-0,73 ; 0,87)		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion <i>versus</i> le placebo (IC 95 %)²	-1,27 [#] (-2,34 ; -0,20)		
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)²	-1,2 (±0,2)	-0,6 (±0,3)	+0,5 (±0,4)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion <i>versus</i> la sitagliptine (IC 95 %)²	-0,56 (-1,21 ; 0,09)		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion <i>versus</i> le placebo (IC 95 %)²	-1,71 [§] (-2,59 ; -0,83)		

QW = une fois par semaine, QD = une fois par jour, n = nombre de patients par groupe de traitement, SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance.

*valeur de p < 0,05, **valeur de p < 0,01, #valeur de p nominale < 0,05, §valeur de p nominale < 0,001.

¹ Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude.

² Moyenne des moindres carrés.

³ Dernière observation reportée (LOCF).

Exénatide à libération prolongée

Dans deux études, l'exénatide à libération prolongée 2 mg hebdomadaire a été comparé à l'exénatide 5 µg à libération immédiate administré deux fois par jour pendant 4 semaines suivi d'exénatide 10 µg à libération immédiate administré deux fois par jour. Une des études durait 24 semaines (n = 252) et l'autre étude durait 30 semaines (n = 295), suivies d'une période d'extension en ouvert au cours de laquelle tous les patients étaient traités par l'exénatide à libération prolongée 2 mg hebdomadaire pour une période supplémentaire de 7 ans (n = 258). Dans ces études, les baisses d'HbA_{1c} étaient manifestes dans les deux groupes de traitement dès la première mesure de l'HbA_{1c} après traitement (semaines 4 ou 6).

L'exénatide à libération prolongée a conduit à une réduction statistiquement significative de l'HbA_{1c} par rapport aux patients recevant l'exénatide à libération immédiate (Tableau 4).

Un effet cliniquement pertinent sur l'HbA_{1c} a été observé chez les patients traités par l'exénatide à libération prolongée et l'exénatide à libération immédiate, quel que soit le traitement antidiabétique de fond dans les deux études.

Dans les deux études, un nombre cliniquement et statistiquement significativement plus important de patients traités par l'exénatide à libération prolongée par rapport à ceux traités par l'exénatide à libération immédiate a atteint une réduction de l'HbA_{1c} ≤ 7 % ou < 7 % (p < 0,05 et p ≤ 0,0001 respectivement).

Les patients traités par l'exénatide à libération prolongée et ceux traités par l'exénatide à libération immédiate ont tous présenté une perte de poids par rapport au poids initial, mais la différence entre les deux bras de traitement n'était pas significative.

Dans l'extension d'étude non contrôlée, les patients évaluable qui sont passés à la semaine 30 de l'exénatide à libération immédiate à l'exénatide à libération prolongée (n = 121) ont obtenu la même amélioration de l'HbA_{1c} de -2,0 % à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale que les patients traités avec l'exénatide à libération prolongée.

Pour tous les patients qui ont terminé la phase d'extension d'étude non contrôlée de 7 ans (n = 122 des 258 patients inclus dans la phase d'extension), l'HbA_{1c} a progressivement augmenté à partir de la semaine 52, mais elle était toujours réduite après 7 ans par rapport à la valeur initiale (-1,5 %). La perte de poids a été maintenue pendant 7 ans chez ces patients.

Tableau 4 : Résultats de deux études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée versus l'exénatide à libération immédiate associés à un régime alimentaire adapté et une activité physique seuls, à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine et/ou une thiazolidinedione (patients en intention de traiter)

Étude de 24 semaines	Exénatide à libération prolongée 2 mg	Exénatide 10 µg à libération immédiate deux fois par jour
N	129	123
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
À l'inclusion	8,5	8,4
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %)	-0,67 (-0,94 ; -0,39)**	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	58	30
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
À l'inclusion	97	94
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %)	-0,95 (-1,91 ; 0,01)	
Étude de 30 semaines		
N	148	147
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
À l'inclusion	8,3	8,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %)	-0,33 (-0,54 ; -0,12)*	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
À l'inclusion	102	102
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %)	-0,08 (-1,29 ; 1,12)	

SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, *p < 0,05, **p < 0,0001

Une étude d'une durée de 26 semaines a été conduite au cours de laquelle l'exénatide à libération prolongée 2 mg a été comparé à l'insuline glargine une fois par jour. Par rapport au traitement par insuline glargine, l'exénatide à libération prolongée a démontré une variation de l'HbA_{1c} supérieure, a diminué significativement le poids corporel moyen et était associé à moins d'épisodes hypoglycémiques (Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats d'une étude de 26 semaines avec l'exénatide à libération prolongée *versus* insuline glargine en association avec la metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg	Insuline glargine¹
N	233	223
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
À l'inclusion	8,3	8,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %)	-0,16 (-0,29 ; -0,03)*	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Variation de la glycémie à jeun (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
À l'inclusion	91	91
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %)	-4,05 (-4,57 ; -3,52)*	

SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, *p < 0,05

¹ La dose d'insuline glargine a été titrée pour obtenir une glycémie à jeun de 4,0 à 5,5 mmol/L (72 à 100 mg/dL).

La dose moyenne d'insuline glargine en début de traitement était de 10,1 UI/jour et a augmenté jusqu'à 31,1 UI/jour pour les patients traités par insuline glargine.

Les résultats à 156 semaines étaient cohérents avec ceux rapportés précédemment dans le rapport intermédiaire à 26 semaines. Le traitement par l'exénatide à libération prolongée a permis une amélioration persistante et significative du contrôle glycémique et du contrôle du poids, comparativement au traitement par l'insuline glargine. Les résultats de sécurité à 156 semaines étaient cohérents avec ceux rapportés à 26 semaines.

Dans une étude de 26 semaines en double aveugle, l'exénatide à libération prolongée a été comparé aux doses maximales quotidiennes de sitagliptine et de pioglitazone chez des sujets traités également par metformine. Tous les groupes de traitement ont obtenu une réduction significative de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale. L'exénatide à libération prolongée a démontré une supériorité par rapport à la fois à la sitagliptine et à la pioglitazone sur la variation de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale.

L'exénatide à libération prolongée a été associé à des réductions du poids significativement plus importantes que la sitagliptine. Les patients traités par pioglitazone ont pris du poids (Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats d'une étude de 26 semaines de l'exénatide à libération prolongée *versus* sitagliptine et *versus* pioglitazone en association à la metformine (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg	Sitagliptine 100 mg	Pioglitazone 45 mg
N	160	166	165
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)			
À l'inclusion	8,6	8,5	8,5
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %) <i>versus</i> sitagliptine	-0,63 (-0,89 ; -0,37)**		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %) <i>versus</i> pioglitazone	-0,32 (-0,57 ; -0,06)*		
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg)			
À l'inclusion	89	87	88
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %) <i>versus</i> sitagliptine	-1,54 (-2,35 ; -0,72)*		
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %) <i>versus</i> pioglitazone	-5,10 (-5,91 ; -4,28)**		

SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, *p < 0,05, **p < 0,0001

Dans une étude de 28 semaines en double aveugle, l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a été comparée à l'exénatide à libération prolongée seul et à la dapagliflozine seule chez des sujets traités également par de la metformine. Tous les groupes de traitement ont obtenu une diminution de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale. Le groupe de traitement par exénatide à libération prolongée et dapagliflozine a présenté des réductions supérieures de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale *versus* l'exénatide à libération prolongée seul et la dapagliflozine seule (Tableau 7).

L'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a démontré des réductions du poids significativement plus importantes que chaque médicament seul (Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'une étude de 28 semaines comparant l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine à l'exénatide à libération prolongée seul et à la dapagliflozine seule, en association à la metformine (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + Dapagliflozine 10 mg QD	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozine 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)			
À l'inclusion	9,3	9,3	9,3
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (IC 95 %)		-0,38* (-0,63 ; -0,13)	-0,59** (-0,84 ; -0,34)
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie à jeun (mmol/L) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (IC 95 %)		-1,12** (-1,55 ; -0,68)	-0,92** (-1,36 ; -0,49)
Moyenne de la variation depuis l'inclusion de la glycémie postprandiale à 2 heures (mmol/L) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (IC 95 %)		-1,54** (-2,10 ; -0,98)	-1,49** (-2,04 ; -0,93)
Poids corporel moyen (kg)			
À l'inclusion	92	89	91
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament actif seul (IC 95 %)		-2,00** (-2,79 ; -1,20)	-1,33** (-2,12 ; -0,55)

QW = une fois par semaine, QD = une fois par jour, SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, n = nombre de patients.

^a La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modélisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA_{1c} à l'inclusion (< 9,0 % ou ≥ 9,0 %), la semaine et l'interaction traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que covariable.

*p < 0,01 ; **p < 0,001.

Les valeurs de p sont toutes des valeurs de p ajustées pour des mesures multiples.

Les analyses excluent les mesures post-traitement de secours et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

Dans une étude en double aveugle de 28 semaines, l'exénatide à libération prolongée ajouté à l'insuline glargine seule ou avec la metformine a été comparé au placebo ajouté à l'insuline glargine seule ou avec la metformine. La dose d'insuline glargine a été titrée pour obtenir une glycémie à jeun de 4,0 à 5,5 mmol/L (72 à 99 mg/dL). L'exénatide à libération prolongée a démontré une supériorité par rapport au placebo sur la diminution de l'HbA_{1c} entre l'inclusion et la semaine 28 (Tableau 8).

Pour la diminution du poids corporel, l'exénatide à libération prolongée a été supérieur au placebo à la semaine 28 (Tableau 8).

Tableau 8 : Résultats d'une étude de 28 semaines de l'exénatide à libération prolongée versus placebo en association avec l'insuline glargine seule ou avec la metformine (patients en intention de traiter)

	Exénatide à libération prolongée 2 mg + Insuline glargine^a	Placebo + Insuline glargine^a
N	230	228
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
À l'inclusion	8,5	8,5
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %)	-0,74* (-0,94 ; -0,54)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Poids corporel moyen (kg)		
À l'inclusion	94	94
Variation depuis l'inclusion (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %)	-1,52* (-2,19 ; -0,85)	
Variation de la glycémie postprandiale à 2 heures depuis l'inclusion (mmol/L) (±SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (IC 95 %)	-1,54* (-2,17 ; -0,91)	

n = nombre de patients dans chaque groupe de traitement, SE = erreur standard, IC = intervalle de confiance, *valeur de p < 0,001 (ajustée pour des mesures multiples).

^a. La variation de la moyenne des moindres carrés de la dose journalière moyenne d'insuline était de 1,6 unité pour le groupe de l'exénatide à libération prolongée et de 3,5 unités pour le groupe placebo.

^b. La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modélisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA_{1c} à l'inclusion (< 9,0 % ou ≥ 9,0 %), l'utilisation de SH à l'inclusion (oui vs. non), la semaine et l'interaction traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que covariable. La variation absolue de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 28 est modélisée de manière similaire en utilisant ANCOVA.

^c. Tous les patients avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^d. Après un repas test pour évaluer la tolérance.

Les analyses excluent les mesures post-traitement de secours et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

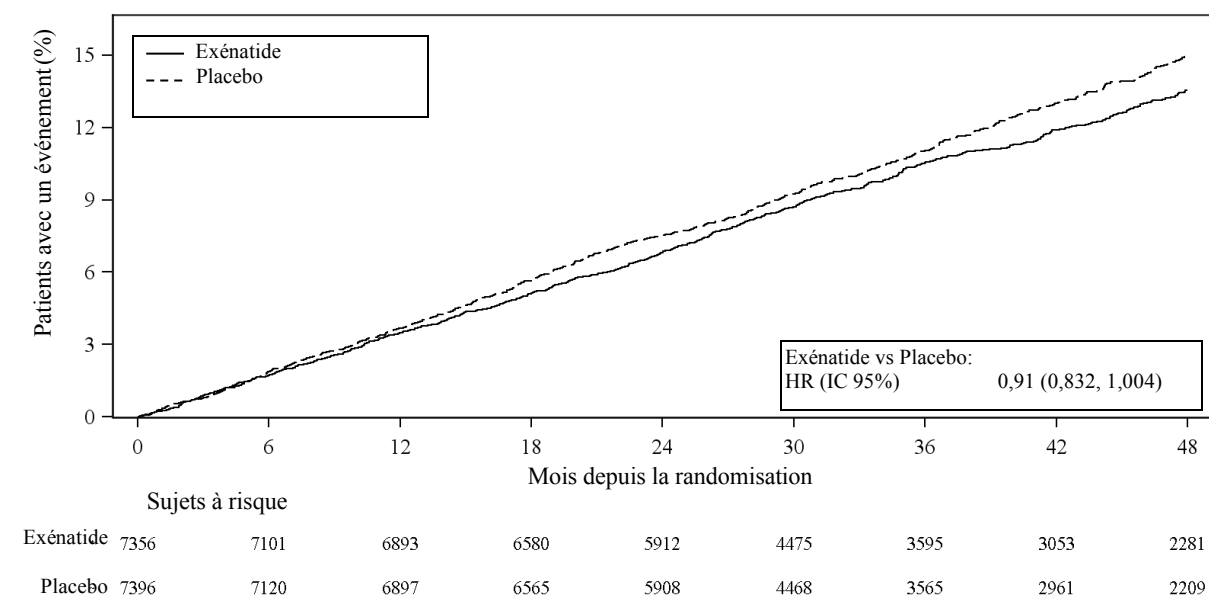
Évaluation cardiovasculaire

EXSCEL était une étude pragmatique de suivi cardiovasculaire (CV) chez les patients atteints de diabète de type 2 avec un risque CV de tout niveau. Un total de 14 752 patients ont été randomisés 1:1, soit à l'exénatide à libération prolongée 2 mg une fois par semaine soit au placebo, ajouté aux soins standards actuels qui pouvaient inclure des inhibiteurs de SGLT2. Les patients ont été suivis comme dans la pratique clinique standard pendant une période médiane de 38,7 mois avec une durée médiane de traitement de 27,8 mois. Le statut vital était connu à la fin de l'étude pour 98,9 % et 98,8 % des patients du groupe exénatide à libération prolongée et du groupe placebo, respectivement. L'âge moyen à l'entrée dans l'étude était de 62 ans (avec 8,5 % des patients âgés de 75 ans et plus). Environ 62 % des patients étaient des hommes. L'IMC moyen était de 32,7 kg / m² et la durée moyenne du diabète était de 13,1 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,1 %. Environ 49,3 % présentaient une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 60 à ≤ 89 mL / min / 1,73 m²) et 21,6 % présentaient une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 à ≤ 59 mL / min / 1,73 m²). Dans l'ensemble, 26,9 % des patients n'avaient jamais eu d'événement CV, 73,1 % avaient au moins un événement CV antérieur.

Le critère principal de sécurité (non infériorité) et d'efficacité (supériorité) dans EXSCEL était le délai de survenue du premier événement cardiaque majeur (MACE) confirmé : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. La mortalité toutes causes confondues était le critère d'évaluation secondaire initial évalué.

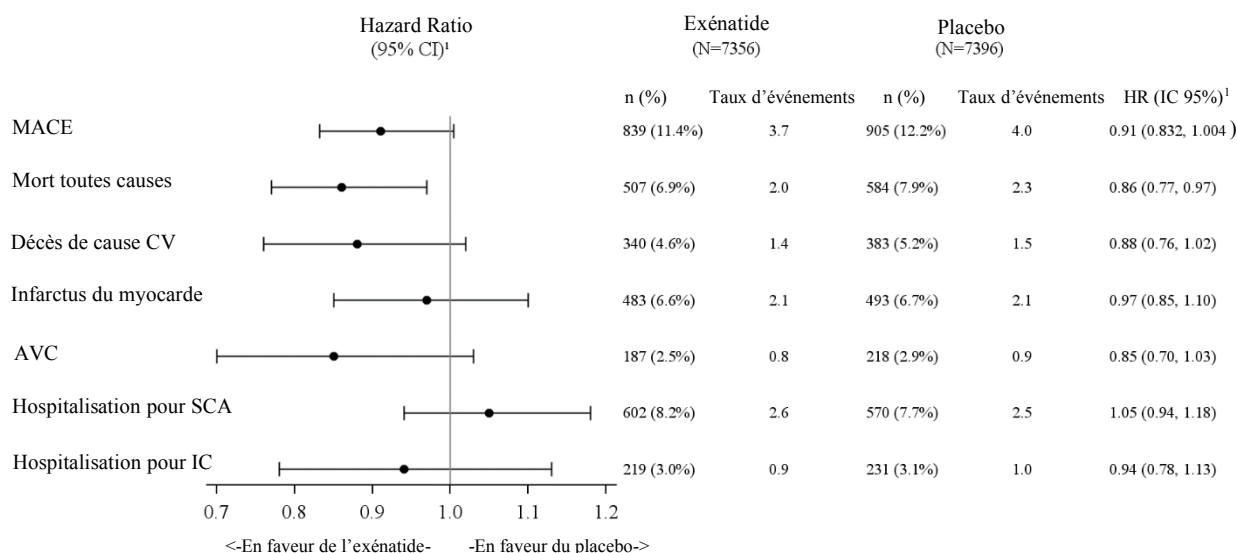
L'exénatide à libération prolongée n'a pas augmenté le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo lorsqu'il a été ajouté aux soins standards actuels (HR: 0,91; IC à 95 %: 0,832 ; 1,004 p < 0,001 pour une non infériorité), voir figure 1. Dans l'analyse pré-spécifiée d'un sous-groupe de l'étude EXSCEL, le HR du MACE était de 0,86 (IC à 95 % : 0,77 – 0,97) chez des patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé à l'inclusion [DFGe] ≥ 60 mL/min/1,73 m² et de 1,01 (IC à 95 % : 0,86 – 1,19) chez des patients avec un DFGe à l'inclusion < 60 mL/min/1,73 m². Les résultats cardiovasculaires des critères composites primaires et secondaires sont présentés à la figure 2.

Figure 1 : Temps jusqu'au premier MACE (en intention de traiter les patients)



HR=hazard ratio, IC= intervalle de confiance

Figure 2 : Forest Plot : Analyse des critères d'évaluation primaires et secondaires (en intention de traiter les patients)



SCA = syndrome coronaire aigu ; IC = intervalle de confiance ; CV = cardiovasculaire ; IC = insuffisance cardiaque; HR = hazard ratio; MACE = événement cardiaque indésirable majeur; IM = infarctus du myocarde; n = nombre de patients avec un événement; N = nombre de patients dans le groupe de traitement.

¹ Le HR (actif / placebo) et l'IC sont basés sur le modèle de régression des risques proportionnels de Cox, stratifiés par événement CV antérieur, avec le groupe de traitement uniquement comme variable explicative.

La nécessité d'un traitement antihyperglycémiant supplémentaire a été diminué de 33 % dans le groupe exénatide à libération prolongée (incidence ajustée en fonction de l'exposition de 10,5 pour 100 patients-année) par rapport au groupe placebo (incidence corrigée de l'exposition de 15,7 pour 100 patients-année). Une réduction du taux d'HbA1c a été observée au cours de l'ensemble de l'essai avec une différence de traitement de -0,53 % (exénatide à libération prolongée par rapport au placebo).

Poids corporel

Une réduction du poids corporel par rapport au poids à l'inclusion a été observée dans les études avec les formulations d'exénatide à libération prolongée. Cette réduction du poids a été observée indépendamment de la présence de nausées, bien que la réduction fût plus importante dans le groupe ayant des nausées (réduction moyenne de -1,9 kg à -5,2 kg pour les patients ayant des nausées *versus* -1,0 kg à -2,9 kg pour ceux n'ayant pas de nausées).

Glucose plasmatique/sérique

Le traitement avec l'exénatide à libération prolongée a conduit à des diminutions significatives de la glycémie plasmatique/sérique à jeun et ces diminutions ont été observées dès 4 semaines. Dans l'étude contrôlée *versus* placebo avec l'insuline glargine, la variation de la glycémie à jeun depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 28 était de -0,7 mmol/L pour le groupe de l'exénatide à libération prolongée et de -0,1 mmol/L pour le groupe placebo. De plus, des diminutions des concentrations postprandiales ont également été observées.

Pour les deux formulations d'exénatide à libération prolongée, l'amélioration de la glycémie à jeun s'est maintenue sur 52 semaines.

Fonction bêta-cellulaire

Les études cliniques avec les formulations d'exénatide à libération prolongée mettent en évidence une amélioration de la fonction bêta-cellulaire, en utilisant des mesures telles que le modèle d'homéostasie (HOMA-B). L'effet sur la fonction bêta-cellulaire s'est maintenu sur 52 semaines.

Pression artérielle

Une diminution de la pression artérielle systolique a été observée au cours des études avec les formulations d'exénatide à libération prolongée (de 0,8 mmHg à 4,7 mmHg). Dans l'étude comparative avec l'exénatide à libération immédiate sur 30 semaines, l'exénatide à libération prolongée et l'exénatide à libération immédiate ont diminué significativement la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale ($4,7 \pm 1,1$ mmHg et $3,4 \pm 1,1$ mmHg respectivement) et la différence entre les groupes de traitement n'était pas significative. Les améliorations de la pression artérielle se sont maintenues sur 52 semaines.

Dans l'étude contrôlée *versus* placebo avec l'insuline glargine, la variation de la pression artérielle systolique depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 28 était de -2,6 mmHg pour le groupe de l'exénatide à libération prolongée et de -0,7 mmHg pour le groupe placebo.

Le traitement avec l'association d'exénatide à libération prolongée et de dapagliflozine a conduit à la semaine 28 à une diminution moyenne significative de la pression artérielle systolique de $-4,3 \pm 0,8$ mmHg *versus* $-1,2 \pm 0,8$ mmHg avec l'exénatide à libération prolongée seul ($p < 0,01$) et $-1,8 \pm 0,8$ mmHg avec la dapagliflozine seule ($p < 0,05$).

Lipides à jeun

Les formulations d'exénatide à libération prolongée n'ont pas montré d'effets négatifs sur les paramètres lipidiques.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec les formulations d'exénatide à libération prolongée dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés d'absorption de l'exénatide reflètent les propriétés de libération prolongée de la formulation de l'exénatide à libération prolongée. Une fois absorbé dans la circulation, l'exénatide est distribué et éliminé conformément à ses propriétés systémiques pharmacocinétiques connues (tel que décrit dans cette rubrique).

Absorption

Après administration hebdomadaire de 2 mg de Bydureon BCise, les concentrations moyennes de l'exénatide dépassaient les concentrations minimales efficaces (~ 50 pg/mL) en 2 semaines, avec une augmentation graduelle de la concentration plasmatique moyenne d'exénatide jusqu'à la semaine 8. Par la suite, des concentrations d'exénatide d'approximativement 153 à 208 pg/mL ont été maintenues, indiquant que l'état d'équilibre était atteint. Les concentrations d'exénatide à l'état d'équilibre sont maintenues pendant l'intervalle d'une semaine entre les doses avec une fluctuation minimale $C_{\max}$ - $C_{\min}$ par rapport à cette concentration thérapeutique moyenne.

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. La clairance apparente moyenne de l'exénatide est de 9 L/h. Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose. Approximativement 10 semaines après l'arrêt du traitement par l'exénatide à libération prolongée, les concentrations plasmatiques moyennes d'exénatide sont descendues en dessous des concentrations minimales détectables.

Populations particulières

Atteinte de la fonction rénale

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau des concentrations d'exénatide à l'état d'équilibre ou de la tolérance chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe de 30 à 89 mL/min/1,73m²) et recevant Bydureon BCise, par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale.

Atteinte de la fonction hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez les patients ayant 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, race et poids

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

Sujets âgés

Les données 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 avec l'exénatide à libération immédiate chez des patients ayant 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 de l'exénatide à libération immédiate réalisée chez 13 patients avec un diabète 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} moyennes légèrement plus basses (de 16 % pour l'ASC et de 25 % pour la C_{max}) que celles observées chez l'adulte. Aucune étude de pharmacocinétique avec l'exénatide à libération prolongée n'a été conduite dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, ou génotoxicité conduites avec l'exénatide à libération immédiate ou les formulations d'exénatide à libération prolongée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des tumeurs thyroïdiennes ont été observées chez le rat et la souris ayant reçu des agonistes du récepteur du GLP-1 à longue durée d'action. Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans conduite chez le rat avec l'exénatide à libération prolongée, une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes à cellules C a été observée à des doses ≥ 2 fois supérieures à l'exposition systémique humaine basée sur l'ASC. La pertinence clinique de ces résultats n'est actuellement pas connue.

Les études chez l'animal avec l'exénatide n'ont pas montré d'effet délétère sur la fertilité ; des doses élevées d'exénatide ont entraîné des effets sur le squelette ainsi qu'une diminution de la croissance foetale et néonatale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

saccharose

Véhicule

Triglycérides à chaîne moyenne

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Les stylos peuvent être conservés jusqu'à 4 semaines à une température inférieure à 30 °C avant utilisation.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les stylos doivent être conservés à plat.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La suspension est conditionnée dans une cartouche en verre de type I de 2 mL, scellée à une extrémité par une combinaison constituée d'une capsule et d'un joint en caoutchouc (bromobutyle) (capsule jointée) et à l'autre extrémité par un piston en caoutchouc (bromobutyle). Le produit fini comprend la cartouche contenant la suspension assemblée dans le stylo. Le stylo contient une aiguille intégrée.

Conditionnement de 4 stylos préremplis unidoses (BCise) et conditionnement multiple de 12 (3 conditionnements de 4) stylos préremplis unidoses (BCise).

Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les stylos préremplis sont exclusivement à usage unique.

Les patients et les soignants doivent être formés par leur professionnel de santé.

Le stylo BCise doit être sorti du réfrigérateur et laissé à plat pendant au moins 15 minutes avant l'injection. La suspension doit être mélangée en secouant vigoureusement pendant au moins 15 secondes. La suspension doit être inspectée visuellement avant l'utilisation. La suspension doit être utilisée uniquement si elle est mélangée uniformément et si elle est de couleur blanche à blanc cassé et trouble, sans médicament de couleur blanche au niveau des côtés ou des parties inférieure ou supérieure de la fenêtre du stylo. Une fois que la suspension est complètement mélangée, les étapes de préparation doivent être réalisées immédiatement et la suspension injectée par voie sous-cutanée. Veuillez-vous reporter à la notice et au « Manuel d'utilisation » pour des informations complémentaires sur la suspension et l'administration.

Il doit être indiqué au patient d'éliminer le stylo en respectant les règles de sécurité après chaque injection.

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

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

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/11/696/005-006

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

Date de première autorisation : 17 juin 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
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 DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

• 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 réalisera les activités 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 de 4 kits unidoses****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bydureon 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
exénatide

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

Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

poly (D,L-lactide-co-glycolide)
saccharose

Solvant

carmellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
dihydrogène-phosphate de sodium, monohydraté
phosphate de disodium, heptahydraté
eau pour injections

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Chaque boîte contient 4 kits unidoses :

1 kit unidoses contient :
1 flacon de 2 mg d'exénatide
1 seringue pré-remplie de 0,65 mL de solvant
1 adaptateur au flacon
2 aiguilles pour injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Suivre les instructions d'utilisation pour préparer et injecter votre dose.

Voie sous-cutanée

Bydureon doit être injecté immédiatement après mise en suspension de la poudre dans le solvant.

Une fois par semaine.

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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Le kit peut être gardé jusqu'à 4 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C avant utilisation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine 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/1/11/696/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE**ETUI INTERIEUR, conditionnement multiple de 3 x (4 kits unidose) – sans blue box****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bydureon 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
exénatide

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

Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

poly (D,L-lactide-co-glycolide)
saccharose

Solvant

carmellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
dihydrogéo-phosphate de sodium, monohydraté
phosphate de disodium, heptahydraté
eau pour injections

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Elément d'un emballage multiple de 3 x (4 kits unidoses). Ne pas vendre séparément.

Chaque boîte contient 4 kits unidoses :

1 kit unidose contient :

1 flacon de 2 mg d'exénatide

1 seringue pré-remplie de 0,65 mL de solvant

1 adaptateur au flacon

2 aiguilles pour injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Suivre les instructions d'utilisation pour préparer et injecter votre dose.

Voie sous-cutanée

Bydureon doit être injecté immédiatement après mise en suspension de la poudre dans le solvant.

Une fois par semaine

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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Le kit peut être gardé jusqu'à 4 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C avant utilisation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine 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/1/11/696/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour conditionnement multiple de 3 x (4 kits unidoses) – avec blue box

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bydureon 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
exénatide

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

Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

poly (D,L-lactide-co-glycolide)
saccharose

Solvant

carcellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
dihydrogène-phosphate de sodium, monohydraté
phosphate de disodium, heptahydraté
eau pour injections

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Emballage multiple de 3 x (4 kits unidoses). Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Suivre les instructions d'utilisation pour préparer et injecter votre dose.

Voie sous-cutanée

Bydureon doit être injecté immédiatement après mise en suspension de la poudre dans le solvant.

Une fois par semaine.

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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Le kit peut être gardé jusqu'à 4 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C avant utilisation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine 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/1/11/696/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

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

ETIQUETTE DU FLACON

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

Bydureon 2 mg poudre pour injection
exénatide
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 mg

6. AUTRES

AstraZeneca AB

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

ETIQUETTE DU SOLVANT

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

Solvant pour Bydureon

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,65 mL

6. AUTRES

AstraZeneca AB

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE (conditionnement de 4 stylos préremplis à dose unique)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bydureon 2 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli exénatide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE (S) ACTIF (S)

Chaque stylo prérempli contient 2 mg d'exénatide. Après suspension, la dose délivrée est de 2 mg/0,65 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

poly (D, L-lactide-co-glycolide)
saccharose

Solvant

carmellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
dihydrogène-phosphate de sodium monohydraté
phosphate de disodium heptahydraté
eau pour préparations injectables
hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.
4 stylos préremplis à dose unique
1 aiguille pour injection de rechange

5. MODE ET VOIE (S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Suivre les instructions d'utilisation pour préparer et injecter votre dose.
Voie sous-cutanée
Exclusivement à usage unique
Bydureon doit être injecté immédiatement après mélange.
Une fois par semaine

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Les stylos préremplis peuvent être conservés jusqu'à 4 semaines à une température inférieure à 30 °C avant utilisation.

À conserver dans le conditionnement original afin de protéger le médicament de la lumière.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/11/696/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

bydureon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE

ETUI INTERIEUR du conditionnement multiple de 3 × (4 stylos préremplis à dose unique) – sans blue box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bydureon 2 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli exénatide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE (S) ACTIF (S)

Chaque stylo prérempli contient 2 mg d'exénatide. Après mise en suspension, la dose délivrée est de 2 mg/0,65 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

poly (D, L-lactide-co-glycolide)
saccharose

Solvant

carmellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
dihydrogène-phosphate de sodium monohydraté
phosphate de disodium heptahydraté
eau pour préparations injectables
hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

4 stylos préremplis à dose unique. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut pas être vendu séparément.

1 aiguille pour injection de rechange

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Suivre les instructions d'utilisation pour préparer et injecter votre dose.

Voie sous-cutanée

Exclusivement à usage unique

Bydureon doit être injecté immédiatement après mélange.

Une fois par semaine

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Les stylos préremplis peuvent être conservés jusqu'à 4 semaines à une température inférieure à 30 °C avant utilisation.

À conserver dans le conditionnement original afin de protéger de la lumière.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/11/696/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte pour conditionnement multiple de 3 × (4 stylos préremplis à dose unique) - avec la Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bydureon 2 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli exénatide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE (S) ACTIF (S)

Chaque stylo prérempli contient 2 mg d'exénatide. Après mise en suspension, la dose délivrée est de 2 mg/0,65 mL

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

poly (D, L-lactide-co-glycolide)
saccharose

Solvant

carmellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
dihydrogène-phosphate de sodium monohydraté
phosphate de disodium heptahydraté
eau pour préparations injectables
hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Conditionnement multiple : 12 (3 coffrets de 4) stylos préremplis à dose unique

5. MODE ET VOIE (S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Suivre les instructions d'utilisation pour préparer et injecter votre dose.

Voie sous-cutanée

Exclusivement à usage unique

Bydureon doit être injecté immédiatement après mélange.

Une fois par semaine

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Les stylos préremplis peuvent être conservés jusqu'à 4 semaines à une température inférieure à 30 °C avant utilisation.

À conserver dans le conditionnement original afin de protéger de la lumière.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/11/696/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DE LA POIGNÉE DU STYLO

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

Bydureon 2 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
exénatide
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mg

6. AUTRES

AstraZeneca AB

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE (CONDITIONNEMENT DE 4 STYLOS PRÉREMPLIS unidoses)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bydureon 2 mg, suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli
exénatide

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

Chaque stylo prérempli délivre une dose de 2 mg d'exénatide dans 0,85 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

saccharose

Véhicule

Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable à libération prolongée

4 stylos préremplis unidoses (BCise)

BCise

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Suivre le manuel d'utilisation pour préparer et injecter votre dose.

Exclusivement à usage unique

Une fois par semaine

Bien secouer avant utilisation.

Bydureon doit être injecté immédiatement après mélange et préparation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Les stylos préremplis peuvent être conservés jusqu'à 4 semaines à une température inférieure à 30 °C avant utilisation.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les stylos préremplis doivent être conservés à plat.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/11/696/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

bydureon bcise

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE

ETUI INTERIEUR du conditionnement multiple de 3 x (4 stylos préremplis unidoses) – sans blue box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bydureon 2 mg, suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli exénatide

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

Chaque stylo prérempli délivre une dose de 2 mg d'exénatide dans 0,85 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

saccharose

Véhicule

Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable à libération prolongée

4 stylos préremplis unidoses (BCise). Composant d'un conditionnement multiple, ne peut pas être vendu séparément.

BCise

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Suivre le manuel d'utilisation pour préparer et injecter votre dose.

Exclusivement à usage unique

Une fois par semaine

Bien secouer avant utilisation.

Bydureon doit être injecté immédiatement après mélange et préparation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

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

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

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

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Les stylos préremplis peuvent être conservés jusqu'à 4 semaines à une température inférieure à 30 °C avant utilisation.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les stylos préremplis doivent être conservés à plat.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/11/696/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

bydureon bcise

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI EXTERIEUR, CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 3 x (4 KITS UNIDOSE) – AVEC BLUE BOX****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bydureon 2 mg, suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli
exénatide

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

Chaque stylo prérempli délivre une dose de 2 mg d'exénatide dans 0,85 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

saccharose

Véhicule

Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable à libération prolongée

Conditionnement multiple : 12 (3 conditionnements de 4) stylos préremplis unidoses (BCise).

BCise

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Suivre le manuel d'utilisation pour préparer et injecter votre dose.

Exclusivement à usage unique

Une fois par semaine

Bien secouer avant utilisation.

Bydureon doit être injecté immédiatement après mélange et préparation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Les stylos préremplis peuvent être conservés jusqu'à 4 semaines à une température inférieure à 30 °C avant utilisation.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les stylos préremplis doivent être conservés à plat.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/11/696/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

bydureon bcise

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI

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

Bydureon 2 mg, suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli
exénatide
SC
BCise

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mg

6. AUTRE

AstraZeneca AB

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Bydureon 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée exénatide

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

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

Dans cette notice :

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

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

Bydureon contient la substance active exénatide. C'est un médicament injectable utilisé pour améliorer la glycémie (taux de sucres dans le sang) des patients adultes ayant un diabète de type 2.

Ce médicament doit être utilisé en association aux médicaments du diabète suivants : la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione, des inhibiteurs de SGLT2 et/ou une insuline à longue durée d'action. Votre médecin vous a prescrit ce médicament 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 avez un diabète 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. Ce médicament aide votre organisme à augmenter la production d'insuline lorsque votre glycémie est élevée.

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

N'utilisez jamais Bydureon

- 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 Bydureon pour les points suivants :

- Si vous utilisez ce médicament en association avec un sulfamide hypoglycémiant, un épisode d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut survenir. Testez régulièrement votre taux de glucose sanguin. 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, ce médicament ne doit pas être utilisé.
- Comment injecter ce médicament. Il doit être injecté sous la peau, et ne doit pas être injecté dans une veine ou un muscle.
- Si vous avez de graves problèmes de vidange d'estomac (incluant gastroparésie) ou des difficultés à digérer, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée. En effet, la substance active de ce médicament ralentissant la vidange de l'estomac, les aliments y restent plus longtemps.
- Si vous avez déjà eu une inflammation du pancréas (pancréatite) (voir rubrique 4).
- Si vous perdez du poids trop rapidement (plus d'1,5 kg par semaine), parlez-en à votre médecin car cela peut causer des problèmes tels que des calculs biliaires.
- Si vous avez une maladie rénale grave ou si vous êtes sous dialyse, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée.

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

Enfants et adolescents

Ne pas donner ce médicament aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans, l'expérience avec ce médicament étant inexistante dans ce groupe d'âge de patients.

Autres médicaments et Bydureon

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

- Les autres médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2, comme les médicaments fonctionnant comme Bydureon (par exemple : liraglutide ou autres produits contenant de l'exénatide), car prendre ces médicaments avec Bydureon n'est pas recommandé.
- Les médicaments utilisés pour fluidifier le sang (anticoagulants), comme la warfarine, car une surveillance additionnelle des changements de l'INR (mesure de la fluidité du sang) sera nécessaire durant l'initiation du traitement avec ce médicament.
- Un médicament contenant un sulfamide hypoglycémiant, car un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) peut survenir si ce médicament est associé à Bydureon.
- 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).

Grossesse et allaitement

La survenue d'effets néfastes pour votre enfant avec ce médicament n'est pas connue, par conséquent vous ne devez pas utiliser ce médicament pendant la grossesse et au moins 3 mois avant de planifier une grossesse.

Le passage de l'exénatide dans le lait maternel n'est pas connu. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

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

Vous devez utiliser une contraception si vous pouvez potentiellement être enceinte pendant le traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de ce médicament en association à un sulfamide hypoglycémiant 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 des machines).

Informations importantes concernant certains composants de Bydureon

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Bydureon

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.

Vous devez injecter ce médicament une fois par semaine, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

Vous devez injecter ce médicament sous la peau (injection sous-cutanée) dans la cuisse, au niveau de l'estomac (abdomen) ou dans l'arrière du bras. Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle.

Chaque semaine vous pouvez utiliser la même zone de votre corps. Assurez-vous de choisir un site d'injection différent.

Ne jamais mélanger ensemble l'insuline et Bydureon dans la même injection. Si vous avez besoin de vous administrer les deux au même moment, utilisez deux injections séparées. Vous pouvez effectuer les deux injections dans la même zone de votre corps (par exemple, la zone au niveau de l'abdomen) mais vous ne devez pas avoir les injections proches l'une de l'autre.

Testez régulièrement votre taux de glucose sanguin, il est particulièrement important de le faire si vous utilisez un sulfamide hypoglycémiant.

Suivez les instructions du manuel d'utilisation fournies dans l'étui pour l'injection de Bydureon

Votre médecin ou votre infirmier/ère doit vous apprendre à injecter correctement ce médicament avant de l'utiliser pour la première fois.

Avant de commencer, vérifiez que le liquide dans la seringue est limpide et sans particules. Après le mélange, utilisez la suspension seulement si le mélange est blanc à blanc cassé et trouble. Si vous voyez des amas de poudre sèche sur les côtés ou le fond du flacon, le médicament n'est PAS bien mélangé. Secouez à nouveau vigoureusement jusqu'à ce que ce soit bien mélangé.

Vous devez injecter ce médicament immédiatement après le mélange de la poudre et du solvant.

Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection et jetez-la en toute sécurité après chaque injection tel qu'indiqué par votre médecin ou votre infirmier/ère.

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

Si vous avez utilisé plus de ce médicament que vous n'auriez dû, consultez votre médecin, car vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical. Utiliser trop de ce médicament peut provoquer des nausées, des vomissements, des sensations vertigineuses ou les symptômes d'un taux faible de sucre dans le sang (voir rubrique 4).

Si vous oubliez d'utiliser Bydureon

Vous pouvez choisir le jour où vous planifiez de toujours faire votre injection de Bydureon.

Si vous oubliez une dose et qu'il reste au moins 3 jours avant votre prochaine dose, prenez la dose oubliée dès que possible. Pour votre prochaine injection, vous pouvez reprendre votre jour établi d'injection.

Si vous oubliez une dose et qu'il ne reste que 1 ou 2 jours avant votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la suivante comme d'habitude, le jour prévu. Vous pouvez également changer votre jour d'injection choisi, tant que votre dernière dose a été administrée au moins 3 jours avant.

Ne prenez pas deux doses de Bydureon à moins de 3 jours d'intervalle.

Si vous n'êtes pas sûr d'avoir pris la dose complète de Bydureon

Si vous n'êtes pas sûr d'avoir pris la totalité de votre dose, n'injectez pas une autre dose de ce médicament, prenez-la simplement comme prévu la semaine suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser Bydureon

Veuillez consulter votre médecin avant d'arrêter d'utiliser ce médicament. Votre taux de sucre dans le sang peut être affecté si vous arrêtez de prendre ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre 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 rapportées rarement (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)
- Hypersensibilité (éruptions 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'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés peu fréquemment (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) chez des 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 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 ressentez 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)
- diarrhées
- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) en cas d'association avec un médicament contenant un **sulfamide hypoglycémiant**

Lorsque ce médicament est utilisé en association avec un médicament contenant un **sulfamide hypoglycémiant**, des épisodes d'hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang) d'intensité généralement légère à modérée peuvent survenir. Il peut être nécessaire de diminuer la dose du sulfamide hypoglycémiant pendant que vous utilisez ce médicament. Les signes et 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, et 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) :

- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) en cas d'association avec une insuline
- sensations de vertige
- maux de tête
- vomissements
- perte d'énergie et de force
- fatigue
- constipation
- douleur abdominale (au niveau du ventre)
- ballonnements
- indigestion
- flatulences (gaz)
- brûlures d'estomac
- 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 tels que des calculs biliaires.

- réactions au site d'injection

Si vous présentez une réaction au site d'injection (rougeur, éruption cutanée ou démangeaisons), vous pouvez demander à votre médecin quelque chose pour en soulager les signes et symptômes. Vous pourriez observer ou sentir une petite bosse sous la peau après votre injection, celle-ci doit disparaître après 4 à 8 semaines. Vous ne devez pas arrêter votre traitement.

Effets indésirables peu fréquents :

- diminution de la fonction rénale
- déshydratation, parfois avec une diminution de la fonction rénale
- obstruction intestinale (blocage au niveau des intestins)
- rots
- goût inhabituel dans la bouche
- augmentation des sueurs
- chute de cheveux
- envie de dormir
- un retard de la vidange gastrique

Effets indésirables rares :

- sensation de nervosité

Fréquence indéterminée (ne peut 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 en association à la warfarine.
- des réactions cutanées au site d'injection ont été rapportées suite à l'injection de l'exénatide. Cela comprend : cavité contenant du pus (abcès) et gonflée, ou une zone cutanée rouge devenue chaude et sensible (cellulite).

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 Bydureon

Tenir ce médicament 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 de ce mois.

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

Le kit peut être gardé jusqu'à 4 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C avant utilisation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de protéger de la lumière.

Tout kit de Bydureon qui a été congelé doit être jeté.

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 Bydureon

- La substance active est l'exénatide. Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.
- Les autres composants sont :
- Dans la poudre : le poly (D,L-lactide-co-glycolide) et le saccharose.
- Dans le solvant : carmellose sodique, chlorure de sodium, polysorbate 20, dihydrogéné-phosphate de sodium monohydraté, phosphate de disodium heptahydraté et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Bydureon et contenu de l'emballage extérieur

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

La poudre est blanche à blanc cassé et le solvant est une solution limpide, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.

Chaque kit unidosé est constitué d'un flacon contenant 2 mg de poudre d'exénatide, d'une seringue pré-remplie contenant 0,65 mL de solvant, d'un adaptateur au flacon, et de deux aiguilles, dont une de rechange.

Ce médicament est disponible en conditionnements de 4 kits unidosés et de 3 boîtes de 4 kits unidosés. Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Notice : Information de l'utilisateur

Bydureon 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli exénatide

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

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

Dans cette notice :

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

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

Bydureon contient la substance active exénatide. C'est un médicament injectable utilisé pour améliorer la glycémie (taux de sucres dans le sang) des patients adultes ayant un diabète de type 2.

Ce médicament doit être utilisé en association avec les médicaments du diabète suivants : la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione, des inhibiteurs de SGLT2 et/ou une insuline à longue durée d'action. Votre médecin vous a prescrit ce médicament 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 avez un diabète 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. Ce médicament aide votre organisme à augmenter la production d'insuline lorsque votre glycémie est élevée.

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

N'utilisez jamais Bydureon

- 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 Bydureon pour les points suivants :

- Si vous utilisez ce médicament en association avec un sulfamide hypoglycémiant, un épisode d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut survenir. Testez régulièrement votre taux de glucose sanguin. 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, ce médicament ne doit pas être utilisé.
- 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 de graves problèmes de vidange d'estomac (incluant gastroparésie) ou des difficultés à digérer, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée. En effet, la substance active de ce médicament ralentissant la vidange de l'estomac, les aliments y restent plus longtemps.
- Si vous avez déjà eu une inflammation du pancréas (pancréatite) (voir rubrique 4).
- Si vous perdez du poids trop rapidement (plus d'1,5 kg par semaine), parlez-en à votre médecin car cela peut causer des problèmes tels que des calculs biliaires.
- Si vous avez une maladie rénale grave ou si vous êtes sous dialyse, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée.

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

Enfants et adolescents

Ne pas donner ce médicament aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans, l'expérience avec ce médicament étant inexistante dans ce groupe d'âge de patients.

Autres médicaments et Bydureon

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

- Les médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2, comme les médicaments fonctionnant comme Bydureon (par exemple : liraglutide ou autres produits contenant de l'exénatide), car prendre ces médicaments avec Bydureon n'est pas recommandé.
- Les médicaments utilisés pour fluidifier le sang (anticoagulants), comme la Warfarine, car une surveillance additionnelle des changements de l'INR (mesure de la fluidité du sang) sera nécessaire durant l'initiation du traitement avec ce médicament.
- Un médicament contenant un sulfamide hypoglycémiant, car un faible taux de sucre dans le sang (une hypoglycémie) peut survenir si ce médicament est associé à Bydureon
- 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).

Grossesse et allaitement

La survenue d'effets néfastes pour votre enfant avec ce médicament n'est pas connue, par conséquent vous ne devez pas l'utiliser pendant la grossesse et au moins 3 mois avant de planifier une grossesse.

Le passage de l'exénatide dans le lait maternel n'est pas connu. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

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

Vous devez utiliser une contraception si vous pouvez potentiellement être enceinte pendant le traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de ce médicament en association à un sulfamide hypoglycémiant 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 des machines).

Informations importantes concernant certains composants de Bydureon

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Bydureon

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/ière spécialisé/e dans le diabète en cas de doute.

Vous devez injecter ce médicament une fois par semaine, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

Vous devez injecter ce médicament sous la peau (injection sous-cutanée) dans la cuisse, au niveau de l'estomac (abdomen) ou dans l'arrière du bras. Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle.

Chaque semaine vous pouvez utiliser la même zone de votre corps. Assurez-vous de choisir un site d'injection différent.

Ne jamais mélanger ensemble l'insuline et Bydureon dans la même injection. Si vous avez besoin de vous administrer les deux au même moment, utilisez deux injections séparées. Vous pouvez effectuer les deux injections dans la même zone de votre corps (par exemple, la zone au niveau de l'abdomen) mais vous ne devez pas avoir les injections proches l'une de l'autre.

Testez régulièrement votre taux de glucose sanguin, il est particulièrement important de le faire si vous utilisez un sulfamide hypoglycémiant.

Suivez les instructions du manuel d'utilisation fournies dans l'étui pour l'injection de Bydureon

Votre docteur ou infirmier/ère doit vous apprendre à injecter correctement ce médicament avant de l'utiliser pour la première fois.

Sortez un stylo du réfrigérateur et laissez-le à température ambiante pendant au moins 15 minutes. Avant de commencer, vérifiez que le liquide dans le stylo est limpide et sans particules. Après avoir mélangé le liquide avec la poudre, utilisez la suspension seulement si le mélange est blanc à blanc cassé et trouble. Si vous voyez des amas de poudre sèche sur les côtés du stylo, le médicament n'est PAS bien mélangé. Tapez à nouveau vigoureusement jusqu'à ce que ce soit bien mélangé.

Vous devez injecter ce médicament immédiatement après le mélange de la poudre et du solvant.

Utilisez un nouveau stylo à chaque injection. Vous devez vous débarrasser du stylo en toute sécurité, avec l'aiguille toujours attachée, après utilisation, tel qu'indiqué par votre docteur ou votre infirmier/ère.

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

Si vous avez utilisé plus de ce médicament que vous n'auriez dû, consultez votre médecin, car vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical. Utiliser trop de ce médicament peut provoquer des nausées, des vomissements, des étourdissements ou les symptômes d'un taux faible de sucre dans le sang (voir rubrique 4).

Si vous oubliez d'utiliser Bydureon

Vous pouvez choisir le jour où vous planifiez de toujours faire votre injection de Bydureon.

Si vous oubliez une dose et qu'il reste au moins 3 jours avant votre prochaine dose, prenez la dose oubliée dès que possible. Pour votre prochaine injection, vous pouvez reprendre votre jour établi d'injection.

Si vous oubliez une dose et qu'il ne reste que 1 ou 2 jours avant votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la suivante comme d'habitude, le jour prévu. Vous pouvez également changer votre jour d'injection choisi, tant que votre dernière dose a été administrée au moins 3 jours avant.

Ne prenez pas deux doses de Bydureon à moins de 3 jours d'intervalle.

Si vous n'êtes pas sûr d'avoir pris la dose complète de Bydureon

Si vous n'êtes pas sûr d'avoir pris la totalité de votre dose, n'injectez pas une autre dose de ce médicament, prenez-la simplement comme prévu la semaine suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser Bydureon

Veuillez consulter votre médecin avant d'arrêter d'utiliser ce médicament. Votre taux de sucre dans le sang peut être affecté si vous arrêtez de prendre ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre 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 rapportées rarement (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)
- Hypersensibilité (éruptions 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'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés peu fréquemment (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) chez des 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 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 ressentez 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)
- diarrhées
- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) en cas d'association avec un médicament contenant un **sulfamide hypoglycémiant**

Lorsque ce médicament est utilisé en association avec un médicament contenant un **sulfamide hypoglycémiant**, des épisodes d'hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang) d'intensité généralement légère à modérée peuvent survenir. Il peut être nécessaire de diminuer la dose du sulfamide hypoglycémiant pendant que vous utilisez ce médicament. Les signes et 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, et un sentiment de nervosité. Votre médecin vous dira comment traiter cet épisode d'hypoglycémie.

Effets indésirables fréquents de Bydureon (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 10) :

- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) en cas d'association avec une insuline
- sensations de vertige
- maux de tête
- vomissements
- perte d'énergie et de force
- fatigue
- constipation
- douleur abdominale (au niveau du ventre)
- ballonnements
- indigestion
- flatulences (gaz)
- brûlures d'estomac
- 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 tels que des calculs biliaires.

- réactions au site d'injection

Si vous présentez une réaction au site d'injection (rougeur, éruption cutanée ou démangeaisons), vous pouvez demander à votre médecin quelque chose pour en soulager les signes et symptômes. Vous pourriez observer ou sentir une petite bosse sous la peau après votre injection, celle-ci doit disparaître après 4 à 8 semaines. Vous ne devez pas arrêter votre traitement.

Effets indésirables peu fréquents :

- diminution de la fonction rénale
- déshydratation, parfois associée à une diminution de la fonction rénale
- obstruction intestinale (blocage au niveau des intestins)
- rots
- goût inhabituel dans la bouche
- augmentation des sueurs
- chute de cheveux
- envie de dormir
- un retard de la vidange gastrique

Effets indésirables rares :

- sensation de nervosité

Fréquence indéterminée (ne peut 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.
- modifications d'INR (mesure de la coagulation du sang) ont été rapportées en association à la warfarine.

- réactions cutanées au site d'injection ont été rapportées suite à l'injection de l'exénatide. Cela comprend : cavité contenant du pus (abcès) et gonflée, ou une zone cutanée rouge devenue chaude et sensible (cellulite).

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 Bydureon

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 de ce mois.

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

Le stylo peut être gardé jusqu'à 4 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C avant utilisation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de protéger de la lumière.

Tout stylo Bydureon qui a été congelé doit être jeté.

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 Bydureon

- La substance active est l'exénatide. Chaque stylo prérempli contient 2 mg d'exénatide. Après mise en suspension, la dose délivrée est de 2 mg dans 0,65 mL.
- Les autres composants sont :
- Dans la poudre : le poly (D,L-lactide-co-glycolide) et le saccharose.
- Dans le solvant : carmellose sodique, chlorure de sodium, polysorbate 20, dihydrogéné-phosphate de sodium monohydraté, phosphate de disodium heptahydraté, eau pour préparations injectables et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Ce que contient Bydureon et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant (liquide) pour suspension pour injection dans un stylo prérempli. La poudre (2 mg) dans une chambre est blanche à blanc cassé et le solvant (0,65 mL) dans l'autre chambre, est une solution limpide, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle. Chaque stylo prérempli à dose unique est muni d'une aiguille spécifique. Chaque boîte contient également une aiguille de rechange.

Ce médicament est disponible en conditionnement de 4 stylos préremplis à dose unique et un conditionnement multiple contenant 12 stylos préremplis à dose unique (3 coffrets de 4). Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
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

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 révisée est

Autres sources d'information

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

Notice : Information de l'utilisateur

Bydureon 2 mg, suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli exénatide

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère spécialisé/e dans le diabète.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre 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 Bydureon et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bydureon
3. Comment utiliser Bydureon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Bydureon
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Bydureon et dans quels cas est-il utilisé

Bydureon contient la substance active exénatide. C'est un médicament injectable utilisé pour améliorer le contrôle de la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les patients adultes ayant un diabète de type 2.

Ce médicament est utilisé en association avec les médicaments antidiabétiques suivants : la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione, des inhibiteurs de SGLT2 et/ou une insuline à longue durée d'action. Votre médecin vous a prescrit ce médicament en plus de ces autres traitements afin d'améliorer le contrôle de votre glycémie. Continuez cependant à suivre votre régime alimentaire adapté et votre programme d'activité physique.

Vous avez un diabète 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. Ce médicament aide votre organisme à augmenter la production d'insuline lorsque votre glycémie est élevée.

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

N'utilisez jamais Bydureon :

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

- Si vous utilisez ce médicament en association avec un sulfamide hypoglycémiant, un épisode d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut survenir. Testez régulièrement votre taux de glucose sanguin. Demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre

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, ce médicament ne doit pas être utilisé.
- 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 de graves problèmes de vidange d'estomac (incluant gastroparésie) ou des difficultés à digérer, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée. En effet, la substance active de ce médicament ralentissant la vidange de l'estomac, les aliments y restent plus longtemps.
- Si vous avez déjà eu une inflammation du pancréas (pancréatite) (voir rubrique 4).
- Si vous perdez du poids trop rapidement (plus d'1,5 kg par semaine), parlez-en à votre médecin, car cela peut causer des problèmes tels que des calculs biliaires.
- Si vous avez une maladie rénale grave ou si vous êtes sous dialyse, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée.

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

Enfants et adolescents

Ne pas donner ce médicament aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans, l'expérience avec ce médicament étant inexistante dans ce groupe d'âge de patients.

Autres médicaments et Bydureon

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

- Les autres médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2, comme ceux fonctionnant de la même manière que Bydureon (par exemple : liraglutide ou autres produits contenant de l'exénatide), car prendre ces médicaments avec Bydureon n'est pas recommandé.
- Les médicaments utilisés pour fluidifier le sang (anticoagulants), comme la warfarine, car une surveillance additionnelle des changements de l'INR (mesure de la fluidité du sang) sera nécessaire durant l'initiation du traitement avec ce médicament.
- Un médicament contenant un sulfamide hypoglycémiant, car une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut survenir si ce médicament est associé à Bydureon.
- 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).

Grossesse et allaitement

On ne sait pas si ce médicament peut être nocif pour votre enfant à naître, donc vous ne devez pas l'utiliser pendant la grossesse et au moins 3 mois avant une grossesse planifiée.

On ne sait pas si l'exénatide passe dans le lait maternel. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

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

Vous devez utiliser une contraception si vous pouvez potentiellement être enceinte pendant le traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de ce médicament en association à un sulfamide hypoglycémiant peut entraîner un épisode d'hypoglycémie (faible 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 des machines).

3. Comment utiliser Bydureon

BCise est le nom du dispositif stylo prérempli utilisé pour injecter votre médicament Bydureon.

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

Vous devez injecter ce médicament une fois par semaine, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

Vous devez injecter ce médicament sous la peau (injection sous-cutanée) dans la cuisse, au niveau de l'estomac (abdomen) ou à l'arrière du bras. Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle.

Chaque semaine vous pouvez utiliser la même zone de votre corps. Assurez-vous de choisir un site d'injection différent dans cette zone.

Testez régulièrement votre taux de glucose sanguin ; il est particulièrement important de le faire si vous utilisez également un sulfamide hypoglycémiant.

Suivez le « Manuel d'utilisation » fourni dans la boîte pour injecter Bydureon BCise

Votre médecin ou votre infirmier/ère spécialisé/e dans le diabète doit vous apprendre à injecter correctement ce médicament avant de l'utiliser pour la première fois.

Sortez un stylo du réfrigérateur et laissez-le à plat pendant au moins 15 minutes. Mélangez la suspension en secouant vigoureusement pendant au moins 15 secondes. Utilisez la suspension seulement si elle est mélangée uniformément et si elle est de couleur blanche à blanc cassé et trouble. Si vous voyez du médicament de couleur blanche au niveau des côtés ou des parties inférieure ou supérieure de la fenêtre du stylo, le médicament n'est PAS bien mélangé. Secouez à nouveau vigoureusement jusqu'à ce qu'il soit bien mélangé.

Vous devez injecter ce médicament immédiatement après le mélange de la suspension.

Utilisez un nouveau stylo à chaque injection. Vous devez vous débarrasser du stylo en respectant les règles de sécurité après chaque utilisation, tel qu'indiqué par votre médecin ou votre infirmier/ère spécialisé/e dans le diabète.

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

Si vous avez utilisé plus de ce médicament que vous n'auriez dû, consultez votre médecin, car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical. Utiliser une quantité trop importante de ce médicament peut provoquer des nausées, des vomissements, des sensations vertigineuses ou les symptômes d'un taux faible de sucre dans le sang (voir rubrique 4).

Si vous oubliez d'utiliser Bydureon

Vous pouvez choisir le jour où vous planifiez de toujours faire votre injection de Bydureon.

Si vous oubliez une dose et qu'il reste au moins 3 jours avant votre prochaine dose, prenez la dose oubliée dès que possible. Pour votre prochaine injection, vous pouvez reprendre votre jour établi d'injection.

Si vous oubliez une dose et qu'il ne reste que 1 ou 2 jours avant votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la suivante comme d'habitude, le jour prévu. Vous pouvez également changer votre jour d'injection choisi, tant que votre dernière dose a été administrée au moins 3 jours avant.

Ne prenez pas deux doses de Bydureon à moins de 3 jours d'intervalle.

Si vous n'êtes pas sûr d'avoir pris la dose complète de Bydureon

Si vous n'êtes pas sûr d'avoir pris la totalité de votre dose, n'injectez pas une autre dose de ce médicament, prenez-la simplement comme prévu la semaine suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser Bydureon

Veuillez consulter votre médecin avant d'arrêter d'utiliser ce médicament. Votre taux de sucre dans le sang peut être affecté si vous arrêtez de prendre ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre 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 rapportées rarement (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000).

Consultez votre médecin immédiatement si vous ressentez l'un des symptômes suivants :

- Gonflement du visage, de la langue ou de la gorge (angio-œdème)
- Hypersensibilité (éruptions 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'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés peu fréquemment (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) chez des patients recevant ce médicament. Une pancréatite peut être une maladie grave, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

- Parlez-en à votre médecin si vous avez 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 peuvent augmenter le risque que vous soyez atteint d'une pancréatite, ou d'en être atteint une nouvelle fois.
- **ARRÊTEZ** de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez 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 de 1 personne sur 10)

- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) en cas d'association avec un médicament contenant un **sulfamide hypoglycémiant**

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

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) en cas d'association avec une insuline
- maux de tête
- sensations de vertige
- nausées (les nausées sont plus fréquentes au début du traitement, mais diminuent avec le temps chez la plupart des patients)
- diarrhées
- vomissements
- constipation
- indigestion
- brûlures d'estomac
- ballonnements
- douleur abdominale (au niveau du ventre)
- démangeaisons ou rougeurs au site d'injection
- fatigue

Effets indésirables peu fréquents :

- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) en cas d'association avec un médicament ne contenant pas de **sulfamide hypoglycémiant**
- 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 tels que des calculs biliaires.

- déshydratation
- goût inhabituel dans la bouche
- envie de dormir
- flatulences (gaz)
- rots
- occlusion intestinale (blocage au niveau des intestins)
- urticaire
- augmentation des sueurs
- éruptions cutanées, démangeaisons
- chute de cheveux
- diminution de la fonction rénale
- réactions au site d'injection

Si vous présentez une réaction au site d'injection (rougeur, éruption cutanée ou démangeaisons), vous pouvez demander à votre médecin quelque chose pour en soulager les signes et symptômes. Vous pourriez observer ou sentir une petite bosse sous la peau après votre injection ; celle-ci doit disparaître après 4 à 8 semaines. Vous ne devez pas arrêter votre traitement.

- perte d'énergie et de force
- un retard de la vidange gastrique

Effets indésirables rares

- sensation de nervosité

Fréquence indéterminée (ne peut 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 réactions cutanées au site d'injection ont été rapportées suite à l'injection de l'exénatide, notamment une cavité contenant du pus (abcès) et une zone cutanée gonflée et rouge devenue chaude et sensible (cellulite).
- Des modifications de l'INR (mesure de la fluidité du sang) ont été rapportées en association à la warfarine.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre 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 Bydureon

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

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

Le stylo Bydureon BCise doit être conservé comme suit :

- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Les stylos peuvent être conservés jusqu'à 4 semaines à une température inférieure à 30 °C avant utilisation.
- À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Les stylos doivent être conservés à plat.

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 Bydureon BCise

- La substance active est l'exénatide. Chaque stylo prérempli contient 2 mg d'exénatide.
- Les autres composants sont : poly (D,L-lactide-co-glycolide), saccharose et triglycérides à chaîne moyenne.

Comment se présente Bydureon et contenu de l'emballage extérieur

Suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli (BCise).

Suspension opaque de couleur blanche à blanc cassé.

Chaque stylo prérempli délivre 2 mg d'exénatide dans un volume de 0,85 mL.

Ce médicament est disponible en conditionnement de 4 stylos préremplis unidoses (BCise) et en conditionnement multiple de 12 (3 conditionnements de 4) stylos préremplis unidoses (BCise). Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suède

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Royaume-Uni

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

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

MANUEL D'UTILISATION

Votre guide étape par étape

Bydureon 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Si vous avez des questions au sujet de l'administration de Bydureon

- Reportez-vous aux **questions/réponses fréquentes**

Conseils utiles

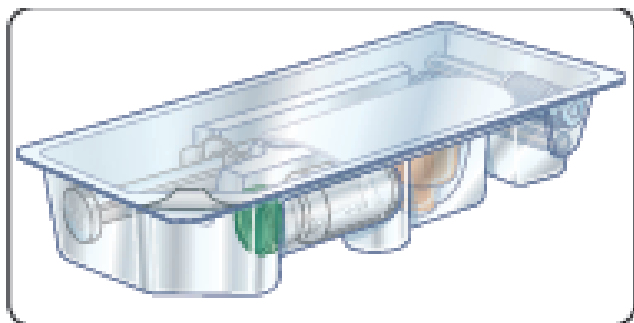
- Prenez votre temps.
- Suivez les instructions étape par étape.
- Vous aurez besoin d'un certain temps pour réaliser toutes les étapes sans vous arrêter.
- Vous aurez probablement besoin de moins de temps une fois que vous serez habitué à vous faire les injections.

IMPORTANT :

A chaque fois que vous prenez Bydureon, lisez et suivez attentivement chaque étape de ce manuel d'utilisation. Ne sautez pas des étapes. Lisez également la *Notice* qui se trouve dans la boîte.

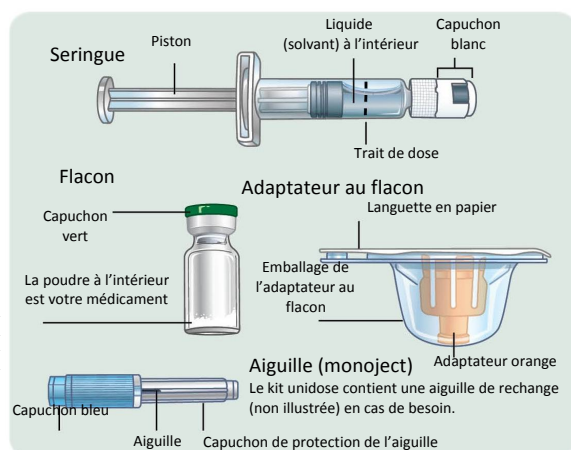
Descriptif des différents composants

- **Kit unidose**



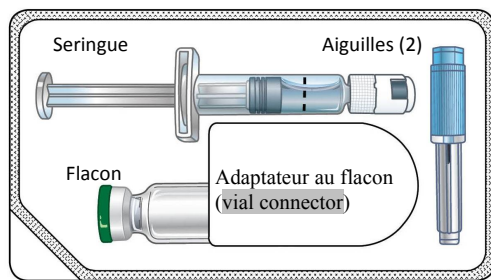
Soulevez ici pour un descriptif plus détaillé des différents composants

Gardez ce volet ouvert pour pouvoir vous y référer lorsque vous réalisez les différentes étapes.



Descriptif des différents composants

Kit unidose



Ce que vous trouverez à l'intérieur

Pour administrer la dose complète, lisez chaque rubrique afin de réaliser toutes les étapes dans le bon ordre.

Ce guide est divisé en rubriques :

- 1 Mise en route
- 2 Assemblage des composants
- 3 Mélange du médicament et remplissage de la seringue
- 4 Injection du médicament

Questions /réponses fréquentes.

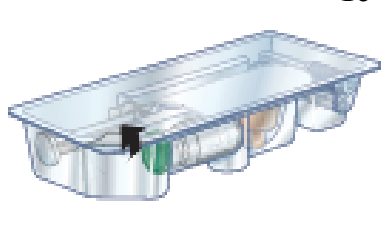
1. Mise en route

1a Prenez un kit unidose dans le réfrigérateur.

Prenez les dispositions nécessaires pour pouvoir éliminer en toute sécurité les aiguilles et seringues usagées. Ayez à disposition ce dont vous aurez besoin pour éliminer en toute sécurité les aiguilles et seringues usagées.

1b Lavez-vous les mains.

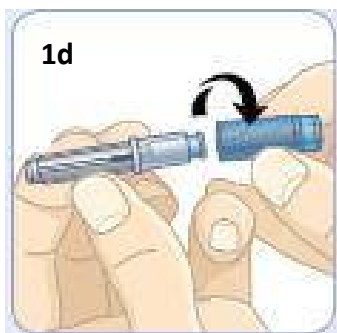
1c



Pour ouvrir, retirez l'opercule.

Retirez la seringue. Le liquide à l'intérieur de la seringue doit être limpide et ne comporter aucune particule. La présence de bulles d'air est sans importance.

Placez l'aiguille, l'emballage de l'adaptateur au flacon, le flacon et la seringue sur une surface propre et plane.



Saisissez l'aiguille et dévisser pour retirer le capuchon bleu.

Posez l'aiguille munie de son capuchon de protection. L'aiguille est maintenant préparée. Vous en aurez besoin plus tard.

Une aiguille de rechange est fournie en cas de besoin.



Saisissez le flacon.

Tapotez plusieurs fois le flacon contre une surface dure pour décoller la poudre.



À l'aide de votre pouce, retirez le capuchon vert.

Posez le flacon.

2. Assemblage des composants



Saisissez l'emballage de l'adaptateur au flacon et retirez la languette en papier. Ne touchez pas à l'adaptateur orange qui se trouve à l'intérieur.



Tenez l'emballage de l'adaptateur au flacon.

De l'autre main, tenez le flacon.



Enfoncez fermement le haut du flacon dans l'adaptateur orange.

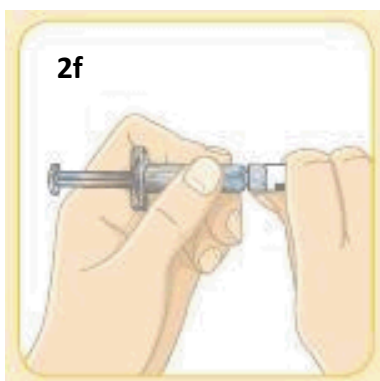


Soulevez le flacon, auquel est maintenant fixé l'adaptateur orange, et sortez-le de son emballage.



Voici ce à quoi doit maintenant ressembler le flacon.

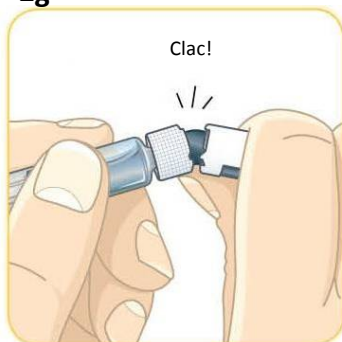
Posez-le pour plus tard.



Prenez la seringue.

De l'autre main, saisissez fermement les 2 carrés gris sur le capuchon blanc.

2g



Rompez le capuchon

Veillez à ne pas enfoncer le piston.

Rompez le capuchon de la même manière que vous casseriez une brindille.

2h



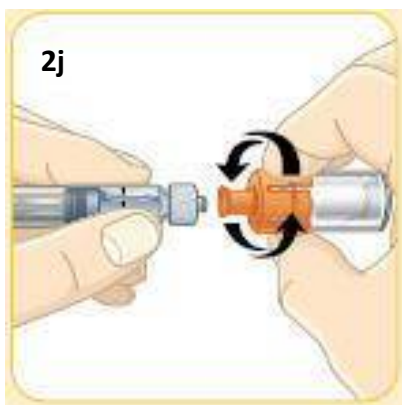
Voici ce à quoi ressemble le capuchon rompu.

Vous n'aurez plus besoin du capuchon et vous pouvez le jeter.

2i

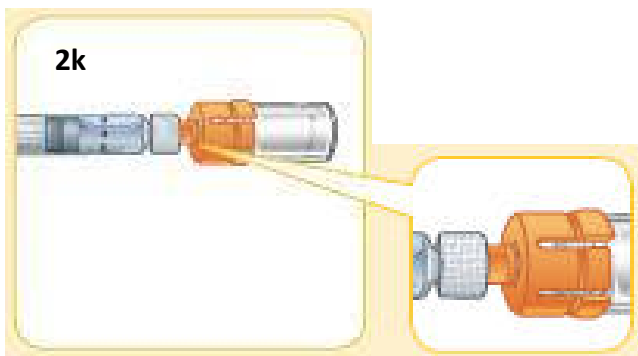


Voici ce à quoi doit maintenant ressembler la seringue.



Maintenant, saisissez le flacon auquel est fixé l'adaptateur orange.

Vissez l'adaptateur orange sur la seringue jusqu'à ce qu'il soit bien serré. Tout en vissant, veuillez à tenir l'adaptateur orange. Ne serrez pas excessivement. Veuillez à ne pas enfoncer le piston.

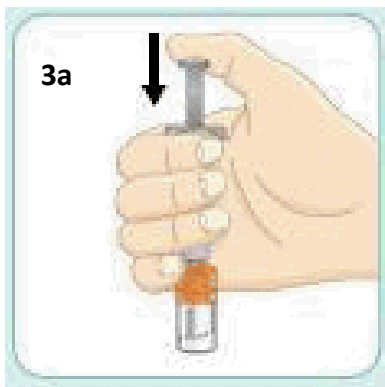


Voici ce à quoi doivent maintenant ressembler les composants, une fois assemblés.

3. Mélange du médicament et remplissage de la seringue

IMPORTANT :

Au cours des étapes suivantes, vous allez mélanger le médicament et remplir la seringue. Dès que vous avez mélangé le médicament, vous devez l'injecter immédiatement. Vous ne devez pas conserver le médicament mélangé pour l'injecter ultérieurement.



Avec votre pouce, enfoncez le piston jusqu'à ce qu'il s'arrête, puis maintenez votre pouce en place.

Le piston peut sembler remonter un peu.



Continuez à appuyer sur le piston avec votre pouce et **secouez vigoureusement**. Continuez à secouer jusqu'à ce que le liquide et la poudre soient bien mélangés.

Ne craignez pas que le flacon se détache. Le connecteur orange le maintient fixé à la seringue.

Secouez vigoureusement, comme vous le feriez avec une bouteille de vinaigrette.



Lorsque le médicament est bien mélangé, il se présente sous la forme d'un liquide trouble.



Si vous voyez des amas de poudre sèche sur les parois ou au fond du flacon, le médicament n'est PAS bien mélangé.

Secouez vigoureusement une nouvelle fois pour bien mélanger.

Continuez à appuyer sur le piston avec votre pouce pendant que vous secouez.

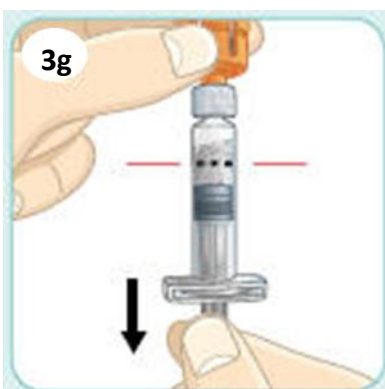


Maintenant, saisissez le flacon de manière à ce que la seringue pointe vers le haut. Continuez à appuyer sur le piston avec votre pouce jusqu'à ce qu'il s'arrête, puis maintenez-le en place.



Tapotez doucement le flacon avec l'autre main. Continuez à appuyer sur le piston avec votre pouce pour maintenir le piston en place.

Le tapotement facilite l'écoulement du médicament le long des parois du flacon. La présence de bulles d'air est sans importance.



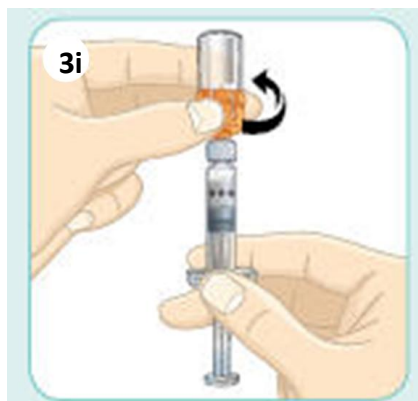
Tirez le piston vers le bas au-delà du trait de dose en pointillés noirs.

Cette étape permet d'aspirer le médicament du flacon dans la seringue. Il est possible que vous voyiez des bulles d'air. Ceci est normal.

Un peu de liquide peut rester accroché aux parois du flacon. Ceci est également normal.

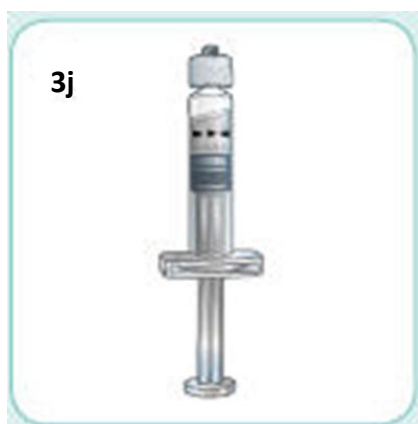


D'une main, tenez le piston en place pour qu'il ne bouge pas.



De l'autre main, dévissez le connecteur orange pour le retirer.

Après avoir retiré le connecteur, veillez à ne pas enfoncer le piston.

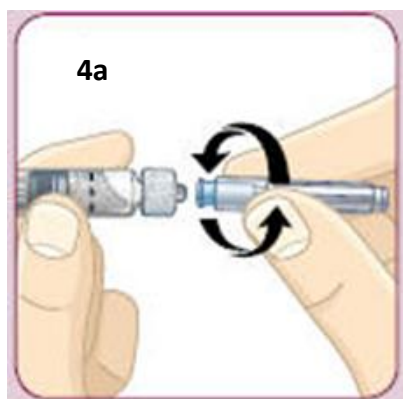


Voici ce à quoi doit maintenant ressembler la seringue.

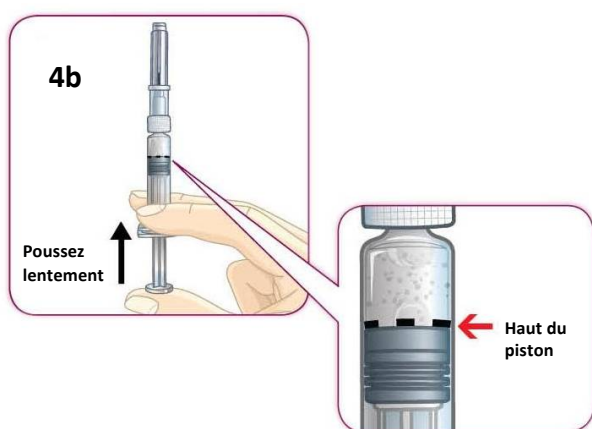
4. Injection du médicament

IMPORTANT :

**Lisez soigneusement les étapes suivantes et regardez attentivement les images.
Ceci vous aidera à administrer la dose complète de médicament.**



Vissez l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit bien serrée. Ne retirez pas pour l'instant le capuchon de protection de l'aiguille.
 Veillez à ne pas enfoncer le piston.



Poussez lentement le piston de manière à ce que le haut du piston soit aligné avec le trait de dose en pointillés noirs. Ensuite, retirez votre pouce du piston.

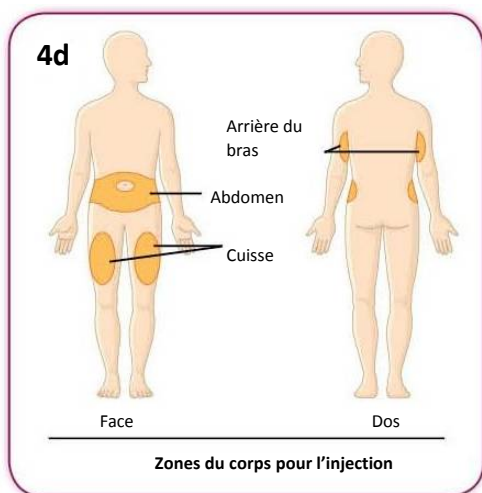
Il est important d'arrêter de pousser à ce stade, sinon vous perdrez une partie de votre médicament et ne recevrez pas la dose complète.



Le haut du piston doit rester aligné avec le trait de dose en pointillés noirs lorsque vous exécutez les étapes suivantes. Ceci vous aidera à administrer la dose complète de médicament.

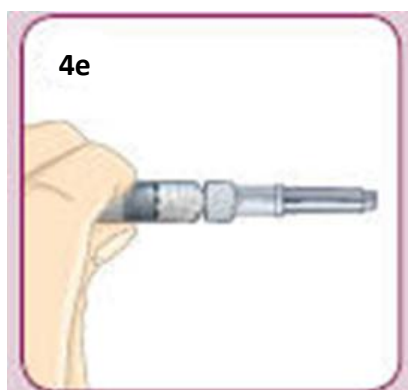
IMPORTANT :

**Il est normal de voir quelques bulles d'air dans le mélange.
 Les bulles d'air ne vous causeront aucun préjudice et ne modifieront pas votre dose.**

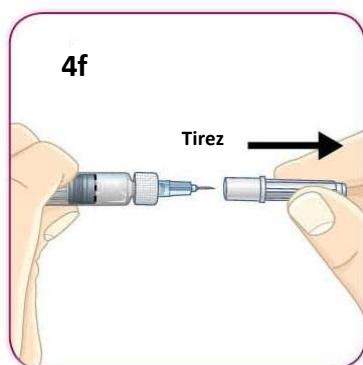


Vous pouvez injecter chaque dose du médicament dans la zone de votre ventre (abdomen), votre cuisse ou l'arrière de votre bras.

Chaque semaine, vous pouvez utiliser la même zone de votre corps. Mais veillez à choisir un site d'injection différent.



Tenez la seringue à proximité du trait de dose en pointillés noirs.



Retirez le capuchon de protection de l'aiguille en tirant droit dessus.
Ne le faites pas tourner.

Veillez à ne pas enfoncer le piston.

Lorsque vous retirez le capuchon de protection, il est possible que vous voyiez 1 ou 2 gouttes de liquide. Ceci est normal.



Veillez à utiliser la technique d'injection recommandée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
Rappel : Vous devez faire votre injection de Bydureon immédiatement après le mélange.

Piquez l'aiguille sous votre peau (voie sous-cutanée). Pour injecter votre dose complète, appuyez sur le piston avec votre pouce jusqu'à ce qu'il s'arrête.

Retirez l'aiguille.

Reportez-vous à la notice (rubrique 3) pour savoir quoi faire si vous n'êtes pas sûr de vous être injecté une dose complète.

4h. Jetez la seringue, sans retirer l'aiguille, conformément aux instructions de votre médecin ou votre infirmier/ère. NE PAS essayer de récupérer ou de réutiliser l'aiguille.

Il n'y a aucun composant à conserver. Chaque kit unidosé contient tout ce dont vous avez besoin pour votre administration hebdomadaire de Bydureon.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés avec les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous pouvez éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Lorsque le moment de votre prochaine administration hebdomadaire est venu, commencez à nouveau à l'étape 1.

Questions/réponses fréquentes

Si votre question concerne :

Quand injecter le médicament après mélange

Mélange du médicament

Bulles d'air dans la seringue

Mise en place de l'aiguille

Retrait du capuchon de protection de l'aiguille

Le piston n'est pas aligné avec le trait de dose en pointillés noirs

Impossible d'enfoncer le piston lors de l'injection

Voir la question numéro :

1

2

3

4

5

6

7

Questions/réponses fréquentes

1. Une fois que j'ai mélangé le médicament, combien de temps puis-je attendre avant d'effectuer l'injection ?

Vous devez effectuer votre injection de **Bydureon** immédiatement après l'avoir mélangé. Si vous n'injectez pas immédiatement **Bydureon**, le médicament commencera à former de petits amas dans la seringue. Ces amas pourraient boucher l'aiguille lorsque vous effectuez l'injection (voir question 7).

2. Comment puis-je savoir que le médicament est bien mélangé ?

Lorsque le médicament est bien mélangé, il se présente sous la forme d'un liquide trouble. Il ne doit y avoir aucune poudre sèche sur les parois ou au fond du flacon. Si vous voyez de la poudre sèche, secouez vigoureusement tout en continuant à appuyer sur le piston avec votre pouce. (Cette question concerne les étapes illustrées dans les rubriques 3a à 3d).

3. Je suis prêt à effectuer l'injection. Que dois-je faire si je vois des bulles d'air dans la seringue ?

Il est normal qu'il y ait des bulles d'air dans la seringue. Les bulles d'air ne vous causeront aucun préjudice et n'affecteront pas votre dose. **Bydureon** est injecté sous votre peau (par voie sous-cutanée). Les bulles d'air ne posent aucun problème avec ce type d'injection.

4. Que dois-je faire si j'ai du mal à mettre en place l'aiguille ?

D'abord, assurez-vous que vous avez retiré le capuchon bleu. Ensuite, vissez l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit bien serrée. Pour éviter de perdre du médicament, n'appuyez pas sur le piston pendant que vous placez l'aiguille. Pour plus d'informations concernant les techniques d'injection, demandez à votre médecin, infirmier/ère, ou pharmacien. (Cette question concerne l'étape 4a.).

5. Que dois-je faire si j'ai du mal à retirer le capuchon de protection de l'aiguille ?

D'une main, tenez la seringue à proximité du trait de dose en pointillés noirs. De l'autre main, tenez le capuchon de protection de l'aiguille. Retirez le capuchon de protection de l'aiguille en tirant droit dessus. Ne le faites pas tourner. (Cette question concerne l'étape 4f)

6. Je suis à l'étape 4c. Que dois-je faire si le haut du piston a été enfoncé au-delà du trait de dose en pointillés noirs ?

Le trait de dose en pointillés noirs indique la dose correcte. Si le haut du piston a été enfoncé au-delà du trait, vous devez continuer à partir de l'étape 4d et effectuer l'injection. Avant votre prochaine injection dans une semaine, lisez attentivement les instructions pour les étapes 3a à 4h.

7. Lorsque j'effectue l'injection, que dois-je faire si je ne peux pas enfoncer le piston jusqu'au bout ?

Cela signifie que l'aiguille est bouchée. Retirez l'aiguille et remplacez-la par l'aiguille de rechange qui se trouve dans votre kit. Ensuite, choisissez un autre site d'injection et finissez l'injection.

Pour les instructions concernant :

- Le retrait du capuchon bleu de l'aiguille, voir l'étape 1d
- La mise en place de l'aiguille, voir l'étape 4a
- Le retrait du capuchon de protection de l'aiguille et l'administration de l'injection, voir les étapes 4e à 4g

Si vous ne pouvez toujours pas enfoncer le piston jusqu'au bout, retirez l'aiguille. Reportez-vous à la notice (rubrique 3) pour savoir quoi faire si vous n'êtes pas sûr de vous être administré une dose complète.

Pour éviter toute obstruction de l'aiguille, mélangez toujours très bien le médicament et injectez-le immédiatement après le mélange.

Bydureon doit être administré uniquement une fois par semaine.

Notez que vous avez pris votre produit **Bydureon** aujourd'hui et marquez sur votre calendrier la date à laquelle vous devez effectuer la prochaine injection.

Pour en savoir davantage au sujet de Bydureon

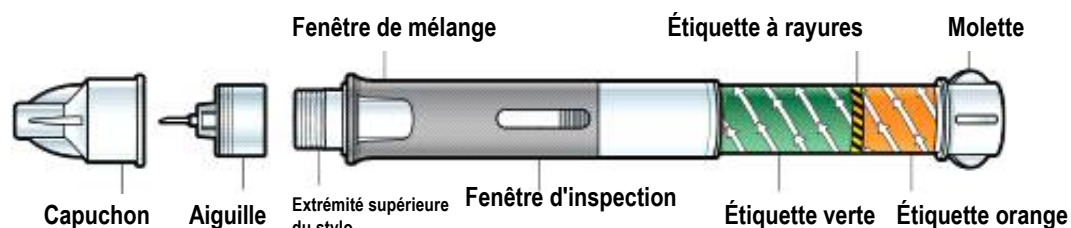
- **Parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère**
- **Lisez la notice attentivement.**

MANUEL D'UTILISATION

Lire attentivement ces instructions avant utilisation

Bydureon 2 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli

Comment utiliser le stylo prérempli Bydureon



Avant d'utiliser le stylo, il est préférable d'avoir été formé à son utilisation correcte par un médecin ou un(e) infirmier/ère.

Ce dispositif n'est pas recommandé pour les personnes non voyantes ou malvoyantes à moins qu'une personne formée puisse apporter son aide pour l'injection de ce médicament.

Étape n° 1 : Préparation de votre stylo

A. Laissez votre stylo se réchauffer.

Retirez un stylo du réfrigérateur et laissez-le à température ambiante pendant au moins 15 minutes. **NE PAS** utiliser un stylo dont la date de péremption est dépassée.

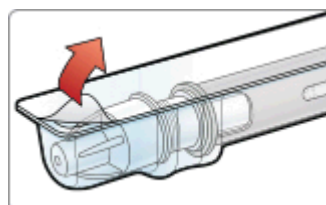
ATTENDRE



Pendant que le stylo se réchauffe, lavez-vous les mains.

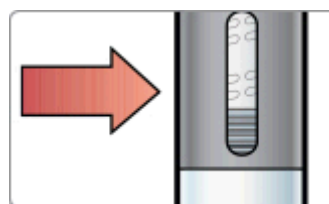
B. Ouvrez le conditionnement,

en tirant sur la languette située au coin. Retirez alors le stylo et l'aiguille. **NE PAS** utiliser votre stylo ou une aiguille si l'un des composants est brisé ou manquant.



C. Vérifiez le liquide

se trouvant à l'intérieur de la fenêtre d'inspection. Il doit être limpide et sans particule. Il est normal de voir des bulles d'air dans le liquide.



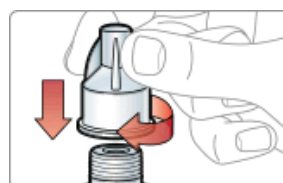
D. Retirez la pellicule de papier

du capuchon de l'aiguille.



E. Fixez l'aiguille sur le stylo

en la poussant et en la vissant sur l'extrémité supérieure du stylo jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée. **NE PAS** retirer le capuchon de l'aiguille à ce stade.





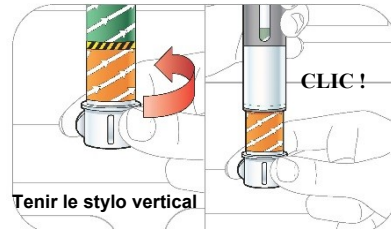
NE PAS continuer sauf si l'aiguille est fixée

Étape n° 2 : Mélangez votre dose

A. Reconstituez le médicament.

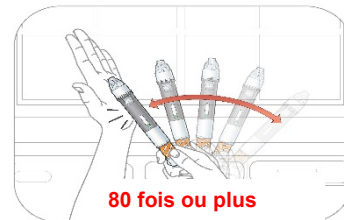
Tout en maintenant le stylo à la verticale avec le capuchon de l'aiguille vers le haut, tournez **lentement** la molette dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

ARRÊTEZ lorsque vous entendez le clic et que l'étiquette verte disparaît.



B. Tapez fermement le stylo pour mélanger.

- Tenez le stylo par l'extrémité où se trouve l'étiquette orange et **tapez fermement le stylo contre la paume de votre main plusieurs fois**.
- **SANS** tourner la molette, **PIVOTEZ** le stylo après chaque série.
- Tapez fermement le stylo prérempli jusqu'à l'obtention d'une suspension uniformément trouble sans particule.
- Vous pouvez avoir besoin de taper le stylo 80 fois ou plus.



C. Vérifiez la suspension.

Maintenez le stylo à la lumière et regardez à travers les deux côtés de la fenêtre de mélange. La solution ne doit contenir **AUCUNE PARTICULE** et doit être uniformément trouble.



Pour obtenir la dose complète, le médicament doit être correctement mélangé.

S'il n'est pas correctement mélangé, tapez plus longuement et plus fermement.



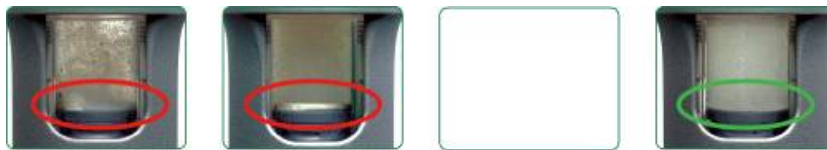
NE PAS poursuivre la procédure si le médicament n'est pas bien mélangé.

Pour obtenir la dose complète, le médicament doit être correctement mélangé. S'il n'est pas bien mélangé, tapez plus longuement et plus fermement. C'est normal si vous voyez des bulles d'air dans le liquide et elles ne causeront pas de mal.

D. Comparez les deux côtés de la fenêtre de mélange avec les photos ci-dessous

en plaçant le stylo contre la page. Soyez attentif à la **surface inférieure**. Si vous **ne voyez aucune particule**, vous pouvez pratiquer

Examiner le stylo en le plaçant ici



Continuez à taper



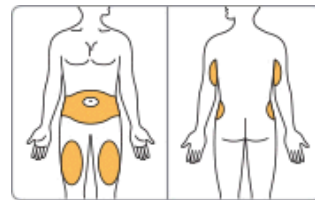
Prêt pour l'injection

Étape n° 3 : Injectez votre dose

IMPORTANT Lorsque le médicament est bien mélangé, vous devez injecter la dose immédiatement. Vous ne devez pas la conserver pour une utilisation ultérieure.

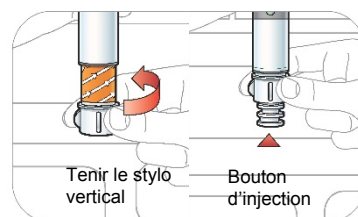
A. Choisissez votre site d'injection

au niveau de l'abdomen, de la cuisse ou de la face arrière du bras. Chaque semaine vous pouvez utiliser la même zone du corps, mais choisissez un site d'injection différent dans cette zone. **Nettoyez doucement la zone** à l'eau et au savon ou avec un coton alcoolisé.



B. Tournez la molette pour libérer le bouton d'injection.

Tout en maintenant le stylo vertical, tournez la molette jusqu'à ce que l'étiquette orange disparaisse et que le bouton d'injection soit libéré. **NE PAS** pousser le bouton d'injection à cette étape.



C. Retirez le capuchon de l'aiguille

en restant dans l'axe. **NE PAS** tourner. Vous pourrez éventuellement voir quelques gouttes de liquide sur l'aiguille ou dans le couvercle.



D. Injectez le médicament.

Insérez l'aiguille dans la peau (par voie sous-cutanée). Appuyez sur le bouton d'injection avec votre pouce jusqu'à ce que vous entendiez un clic. **Maintenez enfoncé pendant 10 secondes** pour vous assurer que la dose a été entièrement injectée.



E. Éliminez votre stylo de manière adéquate,

l'aiguille toujours fixée, dans un récipient pour déchets coupants et tranchants. **NE PAS** essayer de replacer le capuchon ni de réutiliser l'aiguille.



Questions et réponses fréquentes

1. Comment puis-je savoir que le médicament est bien mélangé ?

Le médicament est bien mélangé lorsque le liquide apparaît trouble des deux côtés de la fenêtre. Vous ne devez voir aucune particule dans le liquide. Il peut être utile de maintenir le stylo devant une lumière pour voir au travers de la fenêtre. Si vous voyez des particules, quelle que soit leur taille, tapez fermement le stylo contre la paume de votre main jusqu'à un mélange parfait.

2. J'ai des difficultés à mélanger ma dose. Que dois-je faire ?

Avant de préparer votre dose, souvenez-vous de laisser le stylo hors du réfrigérateur pendant au moins 15 minutes. Cela permettra au stylo de se réchauffer à température ambiante. Il sera plus facile de mélanger le médicament si le stylo est à température ambiante.

Assurez-vous de tenir le stylo à l'extrémité où se trouvent la molette et l'étiquette orange. Cela vous aidera à avoir une meilleure prise du stylo et à le taper plus fermement contre la paume de votre main.

Cela peut également aider de taper la fenêtre de mélange des deux côtés contre votre paume. Si vous apercevez encore des particules, continuez à taper le stylo.

3. Après avoir mélangé le médicament, combien de temps puis-je attendre avant de faire l'injection ?

Vous devez injecter votre dose immédiatement après avoir effectué le mélange. Si vous n'effectuez pas immédiatement l'injection de votre dose, de petites particules de médicament peuvent se former dans le stylo et vous pouvez ne pas recevoir une dose complète.

4. Je suis prêt à injecter ma dose. Que dois-je faire si je vois des bulles d'air dans le stylo ?

La présence de bulles d'air dans le stylo est normale. Le médicament est injecté dans votre peau (par voie sous-cutanée). Les bulles d'air n'entraîneront aucun effet nocif et n'affecteront pas votre dose avec ce type d'injection.

5. Que dois-je faire si je n'arrive pas à pousser complètement le bouton d'injection lorsque j'essaie d'injecter ma dose ?

Vérifiez que l'aiguille du stylo est entièrement vissée. Assurez-vous également d'avoir tourné la molette jusqu'à ce qu'elle soit bloquée, que l'étiquette orange ait bien disparu et que le bouton d'injection apparaisse.

Si vous ne pouvez toujours pas pousser le bouton, cela signifie que l'aiguille est bouchée.

Retirez l'aiguille de votre peau et remplacez-la par l'aiguille de rechange fournie dans l'emballage. Revoyez comment fixer l'aiguille. Puis choisissez un site d'injection différent afin de finir l'injection.

Si vous ne pouvez toujours pas pousser le bouton entièrement, retirez l'aiguille de la peau. Utilisez un récipient pour déchets piquants et tranchants pour jeter le stylo avec l'aiguille encore fixée.

6. Comment puis-je savoir que j'ai injecté la dose complète ?

Afin d'être sûr d'avoir reçu une dose complète, appuyez sur le bouton d'injection avec votre pouce jusqu'à ce que vous entendiez un clic. Après le clic, continuez à maintenir l'aiguille dans votre peau pendant 10 secondes. Cela laissera suffisamment de temps pour que tout le médicament passe du stylo dans votre peau.

7. Comment dois-je éliminer mon stylo Bydureon ?

Vous devez disposer d'un récipient pour déchets coupants et tranchants suffisamment large pour contenir le stylo en entier avec l'aiguille encore fixée. Assurez-vous que le récipient est muni d'un couvercle. Vous pouvez utiliser un récipient pour déchets biologiques, un récipient quelconque en plastique dur ou un récipient en métal. L'emballage ne contient pas de récipient pour déchets.

Demandez à votre pharmacien comment éliminer en toute sécurité le récipient contenant les stylos et les aiguilles usagés. Ne jetez pas le récipient avec vos déchets ménagers.

MANUEL D'UTILISATION

Lisez attentivement ce manuel avant utilisation

Lisez également la notice qui se trouve dans la boîte

Bydureon 2 mg, suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli exénatide

Une fois par semaine

Voie sous-cutanée exclusivement

Stylo prérempli unidose

BCise est le nom du dispositif stylo prérempli utilisé pour injecter votre médicament Bydureon.



Avant de commencer

Le stylo Bydureon BCise :

- est un stylo à dose fixe et à usage unique, qui injecte automatiquement votre médicament.
- est en position verrouillée avant l'utilisation. Ne déverrouillez pas le stylo tant que vous n'êtes pas prêt à réaliser l'injection.
- dispose d'une aiguille cachée. Elle n'est pas visible avant, pendant, ni après l'utilisation du stylo.
- **N'utilisez pas** le stylo si une partie semble cassée ou endommagée.
- Conservez-le à plat au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- **N'utilisez pas** le stylo Bydureon BCise si vous êtes non voyant(e) ou malvoyant(e), à moins qu'une autre personne formée à l'utilisation de ce dispositif puisse vous apporter son aide.
- Tenez le stylo, de même que tous les médicaments, hors de la portée des enfants.

Avant l'utilisation

Votre médecin ou votre infirmier/ère spécialisé/e dans le diabète doit vous apprendre à injecter correctement ce médicament avant de l'utiliser pour la première fois

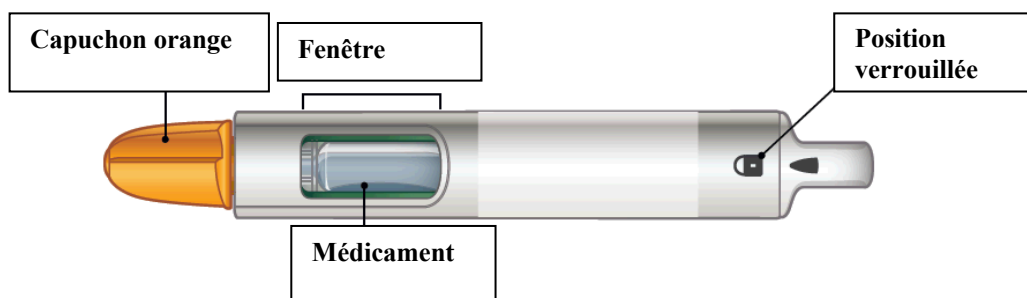


Figure A

Pour réaliser l'injection, il vous faut :

- Le stylo Bydureon BCise • Un coton alcoolisé • Une surface propre et plane • Un récipient pour déchets piquants, coupants et tranchants (voir les instructions relatives à l'élimination à la fin de ce manuel)

ÉTAPE 1 : Préparez-vous à l'injection

- A. Laissez votre stylo atteindre la température ambiante.** Sortez 1 stylo du réfrigérateur et laissez-le à plat pendant 15 minutes. Le stylo Bydureon BCise peut être laissé à température ambiante jusqu'à 4 semaines.



Figure B

- B. Vérifiez la date de péremption (après EXP) indiquée sur l'étiquette du stylo.** N'utilisez pas le stylo si la date de péremption est dépassée.



Figure C

- C. Lavez-vous les mains.**

- D. Choisissez votre site d'injection.**

Au niveau de l'abdomen, de la cuisse ou de la face arrière du bras (voir Figure D).

Chaque semaine vous pouvez utiliser la même zone du corps, mais choisissez un site d'injection différent dans cette zone.

Nettoyez la zone avec un coton alcoolisé.

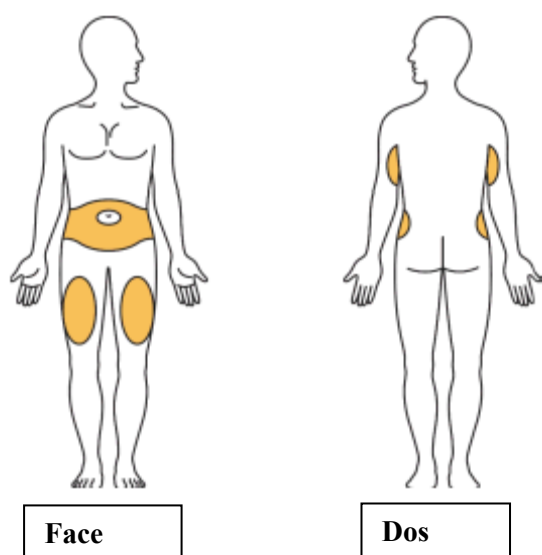


Figure D

ÉTAPE 2 : Mélangez le médicament

A. Regardez à travers la fenêtre.

Il est possible que vous voyiez du médicament de couleur blanche au niveau des côtés ou des parties inférieure ou supérieure de la fenêtre. Cela signifie que le médicament n'est pas mélangé uniformément.

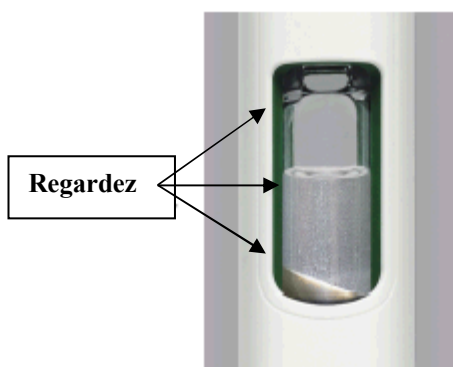


Figure E

B. Secouez vigoureusement le stylo,

de haut en bas et de bas en haut, jusqu'à ce que le médicament soit mélangé uniformément et que vous ne voyiez plus de médicament de couleur blanche au niveau des côtés ou des parties inférieure ou supérieure de la fenêtre. Secouez pendant au moins 15 secondes.

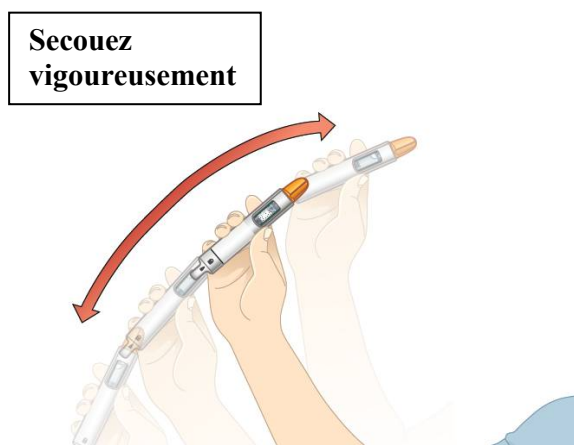


Figure F

C. Vérifiez le mélange.

Maintenez le stylo à la lumière et regardez au niveau des deux côtés et de la partie inférieure de la fenêtre. Si le médicament n'est pas bien mélangé, répétez l'Étape 2 et vérifiez à nouveau.

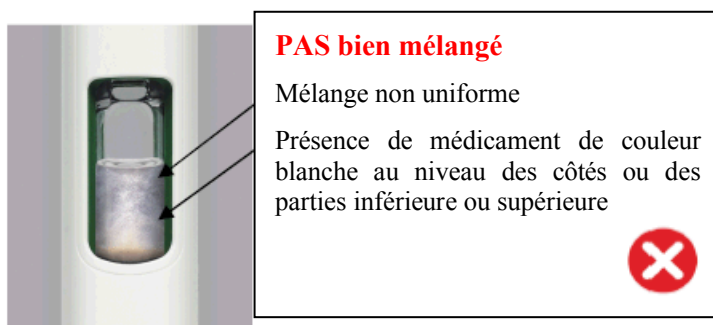


Figure G



Figure H



Ne passez pas à l'étape suivante tant que votre médicament n'est pas bien mélangé. Pour obtenir une dose complète, le médicament doit être correctement mélangé et apparaître trouble.

S'il n'est pas bien mélangé, continuez à secouer vigoureusement.

ÉTAPE 3 : Préparez le stylo

Important : Une fois le médicament complètement mélangé, vous devez procéder **immédiatement** aux étapes de préparation et à l'injection pour obtenir la dose complète. Ne le conservez pas pour une utilisation ultérieure.

Ne déverrouillez pas le stylo tant que vous n'êtes pas prêt à réaliser l'injection.

A. Déverrouillez le stylo.

Tenez le stylo en position verticale, avec le capuchon orange vers le haut. Tournez la molette pour passer de la position « Verrouillé » à la position « Déverrouillé », jusqu'à ce que vous entendiez un clic.

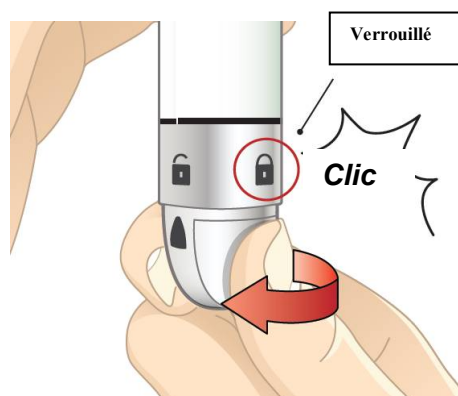


Figure I

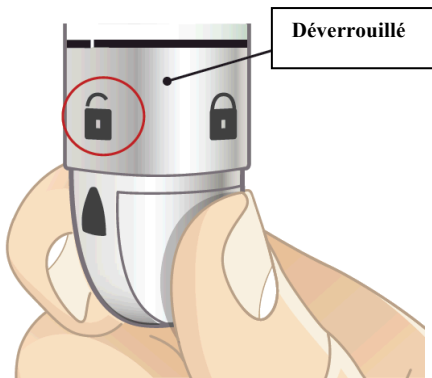


Figure J

B. Tout en maintenant le stylo en position verticale, dévissez fermement le capuchon orange.

- Vous devrez peut-être tourner le capuchon plusieurs fois pour le dévisser (si vous entendez un clic, cela signifie que vous tournez dans le mauvais sens).
- Continuez à tenir le stylo en position verticale pour empêcher toute fuite accidentelle de médicament.
- Un couvre-aiguille vert sort une fois que le capuchon est retiré. Le couvre-aiguille vert sert à cacher l'aiguille.

Il est normal de voir quelques gouttes de liquide à l'intérieur du capuchon. **Ne rebouchez pas** le stylo.

Jetez le capuchon.

Tenez le stylo **en position verticale** et **dévissez fermement** le capuchon



Figure K

Figure L

Capuchon retiré

Le couvre-aiguille vert sort



Figure M

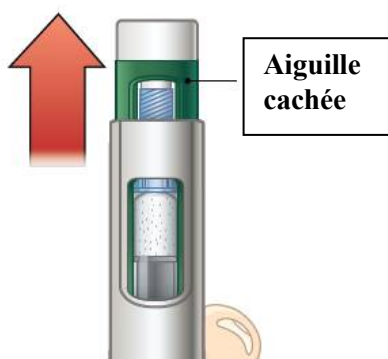


Figure N

ÉTAPE 4 : Injectez la dose

A. Injectez et maintenez la position :

- Appuyez le stylo contre votre peau. Vous entendrez un « clic » une fois que l'injection commencera.
- Maintenez le stylo contre la peau pendant 15 secondes, pour vous assurer que la dose entière a été injectée.

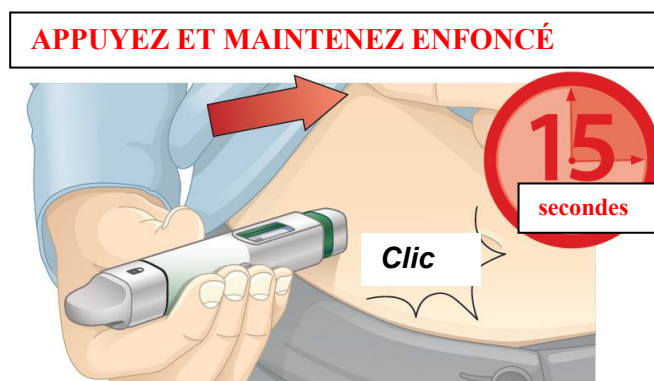


Figure O

B. Assurez-vous que la dose a été entièrement injectée.

Quand vous aurez reçu votre injection, vous verrez une tige orange à travers la fenêtre. Une fois que vous aurez retiré le stylo de votre peau, le couvre-aiguille vert viendra recouvrir l'aiguille. Voir les Questions et réponses fréquentes pour connaître la marche à suivre si vous ne voyez pas la tige orange à travers la fenêtre après l'injection.

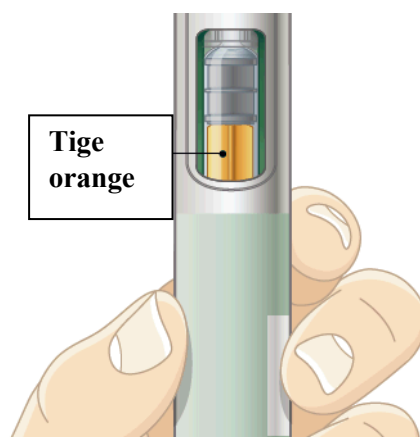


Figure P

C. Éliminez le stylo.

Éliminez votre stylo de manière adéquate immédiatement après utilisation, tel qu'indiqué par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère spécialisé/e dans le diabète.

Vous devez disposer d'un récipient pour déchets piquants, coupants et tranchants :

- suffisamment grand pour contenir le stylo en entier,
- muni d'un couvercle,
- qui ne fuit pas,
- comportant une étiquette indiquant la présence de déchets dangereux.

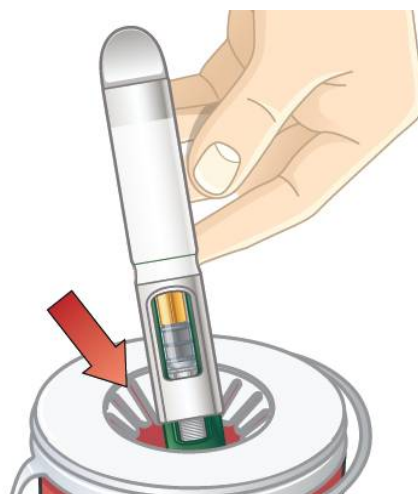


Figure Q

Vous pouvez utiliser un récipient pour déchets biologiques, un récipient quelconque en plastique dur ou un récipient en métal.

Questions et réponses fréquentes

1. Où se trouve l'aiguille ?

L'aiguille est fixée au stylo et recouverte par le capuchon orange.

Lorsque vous dévissez le capuchon orange, le couvre-aiguille vert recouvre l'aiguille jusqu'au moment de l'injection.

Pour obtenir plus d'informations, voir la Figure N à l'Étape 3B du Manuel d'utilisation.

2. Comment puis-je savoir que le médicament est complètement mélangé ?

Après avoir secoué le stylo, regardez au niveau des deux côtés de la fenêtre. Vous ne devez pas voir de médicament de couleur blanche au niveau des côtés ou des parties inférieure ou supérieure. Si vous voyez du médicament de couleur blanche, il n'est pas bien mélangé. Pour mélanger, secouez vigoureusement le stylo jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de médicament de couleur blanche au niveau des

côtés ou des parties inférieure ou supérieure de la fenêtre. Le médicament doit sembler uniforme (voir les Figures G et H à l'Étape 2C).

3. Pourquoi dois-je tenir le stylo en position verticale lors du retrait du capuchon orange ?

Le fait de tenir le stylo et le capuchon orange en position verticale permet d'éviter les fuites. Il est normal de voir quelques gouttes de médicament à l'intérieur du capuchon orange quand vous l'avez dévissé.

4. Pourquoi dois-je injecter mon médicament tout de suite après l'avoir mélangé ?

Si vous n'injectez pas votre médicament tout de suite après l'avoir mélangé, le médicament peut se redéposer et vous ne recevrez pas la dose complète. Vous pouvez mélanger à nouveau votre médicament si votre stylo est en position verrouillée. Cependant, une fois que vous l'avez déverrouillé, vous devez procéder immédiatement aux étapes de préparation et à l'injection pour obtenir la dose complète. Vous ne pouvez pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

5. Comment puis-je savoir si j'ai injecté la dose complète de médicament ?

Afin d'être sûr de recevoir une dose complète, appuyez et maintenez le stylo contre votre peau. Vous sentirez l'aiguille pénétrer dans votre peau. Maintenez l'aiguille dans votre peau pendant 15 secondes. Cela laissera suffisamment de temps pour que tout le médicament passe du stylo dans votre peau. Après avoir retiré l'aiguille, regardez si vous voyez la tige orange à travers la fenêtre, qui indique que la dose a été administrée. Si la tige orange n'apparaît pas, contactez le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (voir la rubrique 6 de la Notice pour obtenir la liste des contacts par pays).

6. Pourquoi dois-je conserver mon stylo à plat au réfrigérateur ?

Quand le stylo est conservé en position verticale (avec l'aiguille vers le haut ou vers le bas), le médicament est plus difficile à mélanger. Il peut être mélangé complètement, mais il faut davantage secouer le stylo et cela prend plus de temps.

7. Comment dois-je éliminer mon stylo Bydureon BCise ?

Ne jetez pas le stylo avec vos déchets ménagers. Vous devez disposer d'un récipient pour déchets piquants, coupants et tranchants suffisamment grand pour contenir le stylo en entier. Assurez-vous que le récipient est muni d'un couvercle. Vous pouvez utiliser un récipient pour déchets biologiques, un récipient quelconque en plastique dur ou un récipient en métal. L'emballage ne contient pas de récipient pour déchets.

Ne recyclez pas le récipient avec les stylos usagés. Demandez à votre pharmacien comment l'éliminer en toute sécurité. Ne jetez pas le récipient avec vos déchets ménagers.

8. Que dois-je faire si le dispositif dysfonctionne et que je ne peux pas le déverrouiller ?

Relisez l'Étape 3 du Manuel d'utilisation afin de confirmer l'ordre des opérations, puis contactez le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (voir la rubrique 6 de la Notice pour obtenir la liste des contacts par pays). N'essayez pas de le déverrouiller en forçant ou en utilisant des outils.

9. Que dois-je faire si le dispositif dysfonctionne et que je n'arrive pas à retirer le capuchon orange ?

Relisez l'Étape 3 du Manuel d'utilisation afin de confirmer l'ordre des opérations et vérifiez que la molette est bien en position déverrouillée, puis contactez le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (voir la rubrique 6 de la Notice pour obtenir la liste des contacts par pays). N'essayez pas de retirer le capuchon en forçant ou en utilisant des outils.

10. Pour en savoir davantage au sujet du stylo Bydureon BCise

- **Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère spécialisé/e dans le diabète**
- **Lisez la notice attentivement.**

Comment conserver mon stylo Bydureon BCise

- Conservez-le à plat au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- Chaque stylo peut être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C jusqu'à 4 semaines, si nécessaire.
- Conservez-le dans son emballage à l'abri de la lumière jusqu'à ce que vous soyez prêt à préparer et à utiliser votre dose.
- Ne l'utilisez pas si la date de péremption est dépassée. La date de péremption est indiquée après EXP.
- Maintenez le stylo propre et à l'abri des déversements.

ANNEXE IV

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

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.