

Place de Bydureon® dans la stratégie thérapeutique selon les recommandations HAS ⁽¹⁾ :

• En association à la metformine :

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c sous monothérapie par metformine ou en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et en cas d'échec de la bithérapie orale : association metformine + analogues du GLP-1 si $IMC^* \geq 30$ ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

• En association aux sulfamides hypoglycémiants :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c ou si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et en cas d'échec de la bithérapie orale : association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si $IMC^* \geq 30$ ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

• En association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c ou si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant : association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si $IMC^* \geq 30$ ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge.

*IMC : Indice de Masse Corporelle

(1) Recommandations HAS/ANSM - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - Janvier 2013.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

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

COMPOSITION

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.

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)

FORMES ET PRESENTATIONS

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.

DONNEES CLINIQUES

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Bydureon est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :

- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémiant
- aux thiazolidinediones
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
- à la metformine et une thiazolidinedione

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

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

Coût du traitement journalier : 3,24 euros

Chez les patients passant du traitement par l'exénatide à libération immédiate (Byetta) à l'exénatide à libération prolongée, 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.

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 l'exénatide à libération prolongée 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 dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. 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. Pour l'injection suivante, les patients peuvent reprendre leur jour établi d'injection. Cependant, une seule injection peut être effectuée dans une période de 24 heures.

L'utilisation de l'exénatide à libération prolongée ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiants.

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). (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques).

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 Patients avec une atteinte de la fonction rénale). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques).

Atteinte de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une atteinte légère de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une atteinte modérée de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). L'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez ces patients..

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 (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Atteinte de la fonction hépatique

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

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 Propriétés pharmacocinétiques). Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Pharmacocinétique mais aucune recommandation sur une posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

L'exénatide à libération prolongée est à administrer par le patient lui-même. Chaque stylo 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.

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS 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 doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

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

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 sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandée.

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. 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 l'insuline, 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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 (23mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS 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 Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 l'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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables).

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 Propriétés pharmacodynamiques). 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.

FECONDITE, 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. L'exénatide à libération prolongée 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 Données de sécurité préclinique). 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.

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

EFFETS INDESIRABLES

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.

Depuis que l'exénatide à libération immédiate a été mis sur le marché, l'évènement pancréatite aiguë a été rapporté avec une fréquence indéterminée et l'évènement insuffisance rénale aiguë a été rapporté peu fréquemment (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

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 essais cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Les données sources des essais cliniques de l'exénatide comprennent 18 essais contrôlés *versus* placebo, 21 essais *versus* comparateur actif et 2 essais en ouvert. Les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements hypoglycémiant oraux.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), 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 du système immunitaire						

Réaction anaphylactique				X ¹		
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)	X ¹					
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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)						X ²
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				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Eruption maculo-papulaire						X ²
Prurit, et / ou urticaire		X ¹				
Oedème angioneurotique						X ²
Abcès et cellulite au site d'injection						X ²
Hyperhidrose			X ¹			
Alopécie			X ¹			
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale incluant insuffisance			X ¹			

rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).						
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				
Nervosité				X ¹		
Investigations						
INR augmenté (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)						X ²

¹ Fréquence établie à partir de la base de données des 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 Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées de l'exénatide à libération prolongée (dénominateur inconnu).

Description des effets indésirables sélectionnés

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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 11 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.

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 (HbA1c) 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 \geq 10 bpm ; environ 5 % à 10 % des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC \geq 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 :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Site internet: www.ansm.sante.fr.

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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, à l'exclusion des insulines, code ATC : A10BX04.

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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 clinique

Les résultats des études cliniques à long terme de l'exénatide à libération prolongée sont présentés ci-dessous, ces études ont inclus 1 628 sujets (804 traités par l'exénatide à libération prolongée) ; 54 % d'hommes et 46 % de femmes, 281 sujets (141 traités par l'exénatide à libération prolongée) étaient âgés de 65 ans et plus.

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 22 semaines (n=243). 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} $\leq 7\%$ ou $< 7\%$ ($p < 0,05$ et $p \leq 0,0001$ 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.

Des réductions supplémentaires d'HbA_{1c} et une perte de poids prolongée ont été observées sur au moins 52 semaines chez les patients ayant terminé l'étude contrôlée de 30 semaines et l'extension d'étude non contrôlée. Les patients évaluable ayant changé de traitement de l'exénatide à libération immédiate vers l'exénatide à libération prolongée (n=121) ont présenté une amélioration identique en termes d'HbA_{1c} de - 2,0 % à la fin de la période d'extension de 22 semaines par rapport à la valeur initiale, que les patients traités par l'exénatide à libération prolongée durant 52 semaines.

Tableau 2. Résultats de deux études cliniques avec l'exénatide à libération prolongée *versus* l'exénatide à libération immédiate par jour 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. L'exénatide à libération prolongée a démontré une variation de l'HbA_{1c} supérieure comparé à l'insuline glargine.

Comparé au traitement par insuline glargine, le traitement par l'exénatide à libération prolongée 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 Bydureon *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 glargine ¹
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

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. 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).

Le pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids associée à une diminution de l'HbA1c est compris entre 70 et 79 % (le pourcentage de patients ayant présenté une diminution de l'HbA1c 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. 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 études 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.

Lipides à jeun

L'exénatide à libération prolongée n'a pas montré d'effets indésirables 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 Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

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 300 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 Posologie et mode d'administration).

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 Cmax légèrement plus basses (de 16 % pour l'ASC et de 25 % pour la Cmax) que celles observées chez l'adulte. Aucune étude de pharmacocinétique avec l'exénatide à libération prolongée n'a été conduite dans la population pédiatrique.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, ou génotoxicité conduites avec exénatide deux fois par jour ou Bydureon n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de carcinogénicité de 104 semaines avec Bydureon, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs des cellules thyroïdiennes C (adénomes et/ou carcinomes) a été observée chez les rats à toutes les doses (de 1,4 à 26 fois supérieure à l'exposition clinique humaine avec Bydureon). La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est actuellement pas connue.

Les études chez l'animal avec 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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

INCOMPATIBILITES

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

DUREE DE CONSERVATION

3 ans. Après mise en suspension : La suspension doit être injectée immédiatement après mélange de la poudre et du solvant.

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 Durée de conservation.

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION

Les stylos préremplis sont exclusivement à usage unique.

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.

PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELIVRANCE

Liste I

AMM : EU/1/11/696/003 : Bydureon 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli- 4 stylos pré-remplis à dose unique - CIP : 3400928012012. Prix : 90,74 euros.

Agréé Coll. Remboursé Séc Soc à 65% en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémians (bithérapie) ou en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie).

TITULAIRE DE L'AMM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Suède

EXPLOITANT

AstraZeneca
Tour Carpe Diem
31 place des Corolles
92400 COURBEVOIE
Tél : 01 41 29 40 00

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

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 18 février 2016 (EC décision)
[BYDstyloMLC0216.2]