

**MONOGRAPHIE**  
**AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

** BYDUREON®**

exénatide pour suspension injectable à libération prolongée

2 mg/dose, une fois par semaine

**Code ATC : A10BJ01**

Analogues du peptide-1 semblable au glucagon (GLP-1)

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road, bureau 5000  
Mississauga (Ontario)  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

Date de préparation :  
20 janvier 2020

Numéro de contrôle de la soumission :233114

BYDUREON® est une marque déposée d' Amylin Pharmaceuticals LLC, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	20
SURDOSAGE .....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	22
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	28
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>30</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	30
ÉTUDES CLINIQUES .....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	39
TOXICOLOGIE .....	40
RÉFÉRENCES .....	44
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>45</b>



exénatide pour suspension injectable à libération prolongée

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Sous-cutanée	Poudre : 2 mg/dose (par semaine)	Poudre : poly (D,L-lactide-co-glycolide) <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Monothérapie**

BYDUREON est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice en vue d'améliorer l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 à qui la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'une intolérance.

**En association avec la metformine**

BYDUREON est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine, en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice, et la metformine seule ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante.

**En association avec une sulfonylurée**

BYDUREON est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec une sulfonylurée, en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice, et la sulfonylurée seule ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante.

**En association avec la metformine et une sulfonylurée**

BYDUREON est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine et une sulfonylurée, en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, lorsqu'une bithérapie avec ces deux agents, un régime alimentaire et l'exercice ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante.

### **En association avec l'insuline basale (seule ou avec la metformine)**

BYDUREON est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec l'insuline basale (seule ou avec la metformine), en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, lorsqu'une thérapie avec ces agents, un régime alimentaire et l'exercice ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

On ne peut pas écarter la possibilité que certains patients plus âgés soient plus sensibles aux effets du médicament. L'expérience clinique chez les patients de 75 ans ou plus est très limitée. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Enfants et adolescents (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de BYDUREON n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

## **CONTRE-INDICATIONS**

BYDUREON est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients ayant une hypersensibilité connue à ce produit ou à l'un de ses composants. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- Patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) ou patients atteints d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Patients atteints de néphropathie terminale ou d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), y compris les patients sous dialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

#### **Tumeurs des cellules C de la thyroïde**

- BYDUREON est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) ou chez les patients atteints d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2) (voir CONTRE-INDICATIONS).
- L'exénatide à libération prolongée entraîne une fréquence accrue de tumeurs des cellules C de la thyroïde chez le rat à des valeurs d'exposition pertinentes sur le plan

clinique comparativement au traitement témoin. On ignore si BYDUREON provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris le CMT, chez l'humain (voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE, Carcinogénèse).

- Les patients doivent être avisés du risque de CMT associé à BYDUREON et informés des symptômes des tumeurs thyroïdiennes (p. ex. masse dans le cou, dysphagie, dyspnée, enrouement persistant). La surveillance régulière par le dosage des taux sériques de calcitonine ou l'échographie de la thyroïde est d'une utilité incertaine pour la détection précoce du CMT chez les patients traités par BYDUREON.

### **Généralités**

BYDUREON ne doit pas être utilisé pour le traitement du diabète de type 1 ni pour celui de l'acidocétose diabétique.

BYDUREON et BYETTA® (exénatide deux fois par jour) ne doivent pas être utilisés en concomitance, car ils contiennent le même ingrédient médicamenteux, ce qui pourrait entraîner une surdose.

BYDUREON ne doit pas être utilisé en association avec d'autres agonistes du GLP-1 ou des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), car ces composés ont des modes d'action similaires et leur administration en concomitance n'a pas fait l'objet d'études.

L'administration concomitante de BYDUREON et de warfarine n'a pas été étudiée. Des cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN), parfois associés à des saignements, ont été signalés de façon spontanée à la suite de l'utilisation concomitante de warfarine et d'exénatide. Il est recommandé de surveiller étroitement le RIN lors de l'instauration du traitement par exénatide et de l'ajustement de la dose de cet agent chez les patients prenant de la warfarine (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Après l'arrêt du traitement par BYDUREON, les concentrations plasmatiques d'exénatide diminuent sur une période de 10 semaines (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il faut donc choisir les autres produits médicinaux et leur dose en conséquence parce que les effets indésirables et l'effet hypoglycémiant peuvent persister jusqu'à ce que le taux d'exénatide diminue (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

BYDUREON ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

### **Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde**

BYDUREON est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou chez les patients atteints d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2) (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'exénatide à libération prolongée a provoqué une hausse liée à la dose et dépendante de la durée du traitement de la fréquence des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes ou carcinomes) chez le rat à des valeurs d'exposition pertinentes sur le plan clinique, comparativement au traitement témoin. Une augmentation statistiquement significative des carcinomes malins des cellules C de la thyroïde a été observée chez des rates recevant de l'exénatide à libération prolongée à 25 fois l'exposition clinique, comparativement au traitement témoin, et des fréquences plus élevées ont été observées chez les mâles dans tous les groupes traités à  $\geq 2$  fois l'exposition clinique, comparativement au traitement témoin. On ignore si BYDUREON provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris le carcinome médullaire de la thyroïde, chez l'humain, étant donné que la pertinence pour l'humain de la formation de tumeurs des cellules C de la thyroïde provoquées par l'exénatide à libération prolongée chez les rongeurs n'a pas été déterminée (voir TOXICOLOGIE, Carcinogénèse).

La calcitonine sérique est un marqueur biologique du cancer médullaire de la thyroïde. Les patients atteints de ce cancer présentent généralement des taux de calcitonine supérieurs à 50 ng/L. Les patients présentant des nodules thyroïdiens à l'examen physique ou à l'examen d'imagerie du cou ou des taux élevés de calcitonine sériques devraient être évalués. La surveillance régulière par le dosage des taux sériques de calcitonine et l'échographie de la thyroïde est d'une utilité incertaine pour la détection précoce du cancer médullaire de la thyroïde chez les patients traités par BYDUREON.

## **Appareil cardiovasculaire**

**Augmentation de la fréquence cardiaque :** BYDUREON provoque une augmentation de la fréquence cardiaque pouvant mener à une aggravation des cardiopathies chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique ou de tachyarythmie. Il faut faire preuve de prudence chez ces patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque).

**Allongement de l'intervalle PR :** BYDUREON provoque un allongement de l'intervalle PR corrigé en fonction de la fréquence cardiaque à l'électrocardiographie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). Il faut faire preuve de prudence chez les patients souffrant d'une cardiopathie structurale sous-jacente, d'anomalies préexistantes du système de conduction, de cardiopathie ischémique ou d'une myocardiopathie, étant donné qu'ils sont plus à risque de présenter des anomalies de la

conduction cardiaque. L'allongement de l'intervalle PR a également été associé à un risque accru d'apparition de fibrillation auriculaire; par conséquent, la prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **Hypoglycémie**

*Emploi avec une sulfonylurée ou de l'insuline* : Le risque d'hypoglycémie a augmenté lorsque BYDUREON a été utilisé en association avec une sulfonylurée lors des essais cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Pour diminuer le risque d'hypoglycémie lié à l'emploi de BYDUREON en association avec une sulfonylurée ou de l'insuline, une diminution de la dose de sulfonylurée ou d'insuline peut être envisagée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

### **Appareil digestif**

L'exénatide n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale grave, y compris une gastroparésie. Son utilisation est couramment associée à des effets indésirables de nature gastro-intestinale, notamment des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Par conséquent, l'emploi de BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale grave.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

#### **Pancréatite**

**Selon les données de pharmacovigilance, l'exénatide a été associé à des cas de pancréatite aiguë, y compris des pancréatites hémorragiques ou nécrosantes mortelles et non mortelles. Après l'instauration d'un traitement par BYDUREON, on doit surveiller les patients attentivement afin de déceler tout signe ou symptôme de pancréatite (incluant une douleur abdominale grave persistante, irradiant parfois au dos, accompagnée ou non de vomissements). En cas de pancréatite soupçonnée, le traitement par BYDUREON doit être interrompu immédiatement et une prise en charge adéquate doit être instaurée. Le traitement par BYDUREON ne devrait pas être repris si la pancréatite est confirmée. Il convient d'envisager un antidiabétique autre que BYDUREON chez les patients ayant des antécédents de pancréatite et chez ceux qui présentent d'autres facteurs de risque de pancréatite (p. ex. lithiase biliaire, alcoolisme ou hypertriglycéridémie).**

### **Hématologie**

Des cas de thrombocytopénie induite par les médicaments et associés à BYDUREON ont été signalés dans des rapports de pharmacovigilance (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance). Il faut demander aux patients de rapporter promptement l'apparition de signes et symptômes de thrombocytopénie, tels que des tendances à avoir des ecchymoses («bleus») facilement ou excessivement ou des saignements prolongés. Si on soupçonne une thrombocytopénie, il faut effectuer une numération automatique des plaquettes. La prise en charge de la thrombocytopénie induite par les

médicaments comprend l'arrêt du médicament soupçonné pour aider à la clairance du médicament dans la circulation et des mesures liées au rétablissement à la suite d'une thrombocytopénie induite par les médicaments. Les anticorps réactifs aux plaquettes dépendantes de médicaments peuvent persister pendant plusieurs années. Il faut aviser les patients chez qui on soupçonne une thrombocytopénie induite par les médicaments d'éviter indéfiniment de prendre le médicament en cause.

## **Système immunitaire**

### **Hypersensibilité**

De graves réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke, ont été signalées dans des rapports de pharmacovigilance chez des patients traités par l'exénatide. Si l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut mettre fin au traitement par BYDUREON, évaluer les autres causes possibles et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance).

### **Immunogénicité**

Les patients peuvent produire des anticorps anti-exénatide après un traitement par BYDUREON. Dans les études contrôlées sur BYDUREON, la fréquence des anticorps anti-exénatide allait de 49,3 à 68,1 % chez les patients traités par BYDUREON.

Des titres élevés d'anticorps anti-exénatide peuvent se traduire par une atténuation de la réponse de la glycémie à BYDUREON. Lorsqu'un patient a encore plus de difficulté à maîtriser sa glycémie ou qu'il n'arrive pas à obtenir l'équilibre glycémique souhaité avec BYDUREON, un autre traitement antidiabétique doit être envisagé.

Mis à part les réactions au point d'injection, les patients ayant des anticorps anti-exénatide présentaient généralement des taux et des types de manifestations indésirables semblables à ceux des patients exempts d'anticorps anti-exénatide (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Immunogénicité).

### **Réactions au point d'injection**

De graves réactions au point d'injection (p. ex. abcès, cellulite et nécrose), avec ou sans nodules sous-cutanés, ont été signalées en association avec BYDUREON dans les rapports de pharmacovigilance. Dans quelques cas isolés, une intervention chirurgicale a été nécessaire.

La fréquence globale des réactions au point d'injection potentiellement liées au système immunitaire (notamment induration, prurit, érythème et nodule au point d'injection) était plus élevée chez les patients ayant des anticorps anti-exénatide que chez ceux qui n'en avaient pas, et la fréquence était plus élevée lorsque les titres d'anticorps étaient plus élevés (voir EFFETS INDÉSIRABLES).



## **Fonction rénale**

BYDUREON est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou une néphropathie terminale, y compris les patients dialysés, étant donné qu'il n'a pas fait l'objet d'études dans cette population de patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) est très limitée; par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise BYDUREON chez ces patients. La prudence est de mise lorsqu'on utilise BYDUREON chez les patients ayant subi une greffe rénale.

Des effets indésirables liés à une atteinte de la fonction rénale ont été spontanément signalés avec l'exénatide, notamment une hausse du taux sérique de créatinine, une insuffisance rénale, une aggravation d'une insuffisance rénale chronique et une insuffisance rénale aiguë, ayant parfois nécessité une hémodialyse ou une transplantation rénale. Certains de ces effets indésirables sont survenus chez des patients recevant un ou plusieurs agents pharmacologiques reconnus pour altérer la fonction rénale ou l'hydratation et/ou chez des patients touchés par des manifestations pouvant altérer l'hydratation, entre autres des nausées, des vomissements et/ou de la diarrhée. Ces agents comprenaient des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des diurétiques. L'altération de la fonction rénale s'est révélée réversible à la suite d'un traitement de soutien et du retrait de l'exénatide et des produits potentiellement responsables.

## **Populations particulières**

**Grossesse :** BYDUREON ne devrait pas être utilisé durant la grossesse. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Le risque pour l'humain est inconnu.

L'administration à des rates gravides d'exénatide à libération prolongée durant l'organogenèse a causé un retard de la croissance des fœtus. D'après les données obtenues chez l'animal, l'exénatide pourrait avoir des effets néfastes pour le fœtus (voir PARTIE II : TOXICOLOGIE).

**Femmes capables de procréer :** Les femmes capables de procréer devraient utiliser une forme de contraception durant le traitement par BYDUREON. En raison de la longue période d'élimination de BYDUREON, son administration doit cesser au moins trois mois avant une grossesse planifiée.

**Allaitement :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes qui allaitent. L'emploi de BYDUREON n'est donc pas recommandé chez les femmes qui allaitent (voir PARTIE II : TOXICOLOGIE).

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de BYDUREON n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** On ne peut pas écarter la possibilité que certains patients plus âgés soient plus sensibles aux effets du médicament. L'expérience clinique chez les patients de 75 ans ou plus est très limitée. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Surveillance et examens de laboratoire**

#### **Fonction rénale**

L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant la mise en route du traitement par BYDUREON et périodiquement par la suite, selon le cas (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **Anticoagulation**

Le RIN doit être surveillé fréquemment jusqu'à ce qu'il soit stable lorsque BYDUREON est administré en concomitance avec la warfarine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'innocuité de BYDUREON a été évaluée dans neuf essais contrôlés par des produits de comparaison d'une durée de 24 à 30 semaines (n = 2045) et deux essais contrôlés par placebo d'une durée de 10 et de 15 semaines (n = 51) menés chez 2096 patients atteints de diabète de type 2 au total.

Au cours de ces essais, les manifestations indésirables les plus souvent observées chez les patients traités par BYDUREON ont été des manifestations gastro-intestinales (nausées [16,3 %], diarrhée [10,8 %], vomissements [7,0 %] et constipation [6,5 %]), des réactions au point d'injection (induration [6,8 %], nodules [6,8 %], prurit [6,1 %], érythème [3,3 %]), l'hypoglycémie (1,9 % sans sulfonylurée, 12,1 % avec sulfonylurée, cas confirmés seulement), la rhinopharyngite (10 %) et les céphalées (7,1 %).

Des manifestations indésirables graves ont été rapportées chez 3,2 % des patients traités par BYDUREON. Aucune manifestation indésirable grave n'a été signalée à une fréquence supérieure à 0,15 %.

La fréquence des abandons dus à des manifestations indésirables a été de 4,6 % (n = 97) chez les patients traités par BYDUREON. Les manifestations indésirables ayant le plus souvent mené à l'abandon chez les patients traités par BYDUREON ont été les nodules au point d'injection (0,4 %), les nausées (0,4 %), la diarrhée (0,2 %), les céphalées (0,2 %), le prurit au point d'injection (0,2 %) et les vomissements (0,2 %).

Lorsque BYDUREON a été administré en association avec de l'insuline glargine, avec ou sans metformine, pendant 28 semaines dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo, les manifestations indésirables signalées le plus fréquemment dans le groupe sous BYDUREON (n = 231) ont été l'infection des voies urinaires (7,8 %), les nodules au point d'injection (5,2 %) et les nausées (5,2 %). Des manifestations indésirables graves ont été rapportées chez 4,8 % des patients traités par BYDUREON. Aucune manifestation indésirable grave n'a été signalée par plus d'un patient (0,4 %) dans le groupe sous BYDUREON. La fréquence des abandons dus à des manifestations indésirables a été de 3,9 % (n = 9) chez les patients traités par BYDUREON. Aucune manifestation indésirable ayant mené à l'abandon du traitement par BYDUREON n'a été signalée par plus d'un patient (0,4 %).

#### **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les tableaux 1 à 3 résument la fréquence des manifestations indésirables liées au traitement qui sont survenues à une fréquence  $\geq 1$  % et ont été rapportées chez au moins deux patients traités par BYDUREON dans l'une des études énumérées dans le tableau. Ces données proviennent de trois essais contrôlés par des produits de comparaison d'une durée de 24 à 30 semaines portant sur BYDUREON en monothérapie ou en traitement d'appoint à des antidiabétiques oraux et d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de 28 semaines portant sur BYDUREON en traitement d'appoint à l'insuline glargine basale avec ou sans metformine.

**Tableau 1 Fréquence des manifestations indésirables liées au traitement<sup>a</sup> (sauf l'hypoglycémie<sup>b</sup>) signalées chez  $\geq 1$  % des patients et chez au moins deux patients traités par BYDUREON dans un essai comparant BYDUREON en monothérapie à la pioglitazone, à la sitagliptine et à la metformine**

Système organique/terme privilégié	Étude GWCH (N = 820) 26 semaines			
	BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. (n = 248)	pioglitazone 45 mg 1 f.p.j. (n = 163)	sitagliptine 100 mg 1 f.p.j. (n = 163)	metformine 2000 mg 1 f.p.j. (n = 246)
	%			
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Douleur abdominale	2,4	0,6	1,8	1,2
Douleur abdominale haute	1,2	1,2	0,6	1,2
Constipation	5,2	0,6	0,6	1,6
Diarrhée	4,0	2,5	3,1	11,0
Dyspepsie	4,0	1,8	1,2	1,2
Éructations	1,6	0	0	0
Flatulence	1,6	0,6	0,6	1,2
Nausées	12,9	3,7	3,1	7,7
Vomissements	2,8	1,8	1,2	2,4
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration<sup>c</sup></b>				
Asthénie	1,6	0	0,6	0
Ecchymose au point d'injection	1,2	0	0,6	0,8
Érythème au point d'injection	3,2	0	1,8	1,2
Induration au point d'injection	1,6	0,6	1,8	2,0
Nodule au point d'injection	9,7	3,1	6,1	8,9
Douleur au point d'injection	2,0	1,2	1,8	0,4
Prurit au point d'injection	4,4	0,6	1,8	1,2
Réaction au point d'injection	1,2	0,6	0,6	0
Nodule	3,6	1,2	0	2,0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	1,6	0	0,6	1,6
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Étourdissements	1,2	1,2	0	0,8
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>				
Prurit	1,6	0,6	0,6	0,4
Masse cutanée	2,4	0	0	2,0

<sup>a</sup> Selon l'évaluation du chercheur clinique.

<sup>b</sup> Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Hypoglycémie, et le tableau 4.

<sup>c</sup> Les chercheurs ne devaient signaler les nodules au point d'injection en tant que manifestations indésirables que s'ils étaient associés à d'autres symptômes (tels que douleur, induration, rougeur, saignement ou inflammation).

N = Nombre de patients en intention de traiter

**Tableau 2 Manifestations indésirables liées au traitement<sup>a</sup> (sauf l'hypoglycémie<sup>b</sup>) signalées chez  $\geq 1$  % des patients et chez au moins deux patients traités par BYDUREON en traitement d'appoint comparativement à BYETTA (exénatide deux fois par jour) dans des essais contrôlés par des produits de comparaison chez des patients ayant comme traitement de fond un régime alimentaire et de l'exercice avec ou sans antidiabétiques oraux<sup>c</sup>**

Système organique/terme privilégié	Étude 2993LAR-105 (N = 295) 30 semaines		Étude BCB108 (N = 252) 24 semaines	
	BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. (n = 148)	BYETTA 5 µg/10 µg 2 f.p.j. (n = 145)	BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. (n = 129)	BYETTA 5 µg/10 µg 2 f.p.j. (n = 123)
	%		%	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Distension abdominale	1,4	0,7	0	1,6
Constipation	7,4	2,8	0	0,8
Diarrhée	10,1	4,1	5,4	3,3
Dyspepsie	5,4	1,4	2,3	1,6
Éructations	2,7	0	0	0
Flatulence	2,7	0,7	0	1,6
Bruits gastro-intestinaux anormaux	2,0	0	0	0
Reflux gastro-œsophagien	4,7	0,7	0,8	0,8
Nausées	19,6	30,3	9,3	30,9
Vomissements	9,5	11,0	3,1	8,1
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration<sup>d</sup></b>				
Fatigue	4,1	0,7	0,8	0,8
Echymose au point d'injection	4,1	6,9	2,3	4,1
Érythème au point d'injection	7,4	0	5,4	2,4
Hématome au point d'injection	1,4	0,7	1,6	0,8
Hémorragie au point d'injection	2,7	1,4	0	0
Nodule au point d'injection	1,4	0	3,1	0
Douleur au point d'injection	2,7	3,4	0,8	0
Prurit au point d'injection	18,2	1,4	4,7	0,8
Éruption cutanée au point d'injection	2,7	0,7	0	0
Malaise	1,4	0	0	0
<b>Épreuves de laboratoire</b>				
Hausse de la lipase	0	0	1,6	0,8
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	3,4	1,4	2,3	0,8
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Étourdissements	1,4	1,4	0,8	1,6
Céphalées	2,0	0,7	0	4,1
Somnolence	1,4	0	0	0
Tremblements	2,0	0	0	0

<sup>a</sup> Selon l'évaluation du chercheur clinique.

<sup>b</sup> Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Hypoglycémie, et le tableau 4.

<sup>c</sup> Les antidiabétiques oraux comprenaient la metformine et/ou une sulfonylurée (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et ÉTUDES CLINIQUES).

<sup>d</sup> Les chercheurs ne devaient signaler les nodules au point d'injection en tant que manifestations indésirables que s'ils étaient associés à d'autres symptômes (tels que douleur, induration, rougeur, saignement ou inflammation).

N = Nombre de patients en intention de traiter

**Tableau 3 Manifestations indésirables liées au traitement<sup>a</sup> (sauf l'hypoglycémie<sup>b</sup>) signalées chez  $\geq 1$  % des patients et chez au moins deux patients traités par BYDUREON ayant comme traitement de fond un régime alimentaire et de l'exercice et l'insuline basale avec ou sans metformine (comparaison avec un placebo)<sup>c</sup>**

Système organique/terme privilégié	Étude D5553C00002 (N = 460) 28 semaines	
	BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. (n = 231)	PLACEBO (n = 229)
	%	%
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	3,0	2,6
Diarrhée	2,2	1,3
Dyspepsie	1,7	0
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration<sup>c</sup></b>		
Nodule au point d'injection	5,2	0,4
Prurit au point d'injection	1,7	1,3
Érythème au point d'injection	1,3	0

<sup>a</sup> Selon l'évaluation du chercheur clinique.

<sup>b</sup> Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Hypoglycémie.

<sup>c</sup> Les chercheurs ne devaient signaler les nodules au point d'injection en tant que manifestations indésirables que s'ils étaient associés à d'autres symptômes (tels que douleur, induration, rougeur, saignement ou inflammation).

N = Le nombre de patients qui ont reçu au moins 1 dose du médicament attribué de façon aléatoire; patients analysés ayant été traités (ensemble de l'analyse de l'innocuité)

### **Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Voici une liste des effets indésirables peu fréquents liés au traitement qui ont été signalés chez moins de 1 % des patients (et chez au moins deux patients) et plus souvent chez les patients traités par BYDUREON que chez ceux qui ont reçu un produit de comparaison dans le cadre de neuf essais contrôlés d'une durée de 24 à 30 semaines, ou chez les patients recevant un placebo dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de 28 semaines en association avec l'insuline basale avec ou sans metformine et qui ne figurent pas dans les tableaux 1, 2 ou 3.

**Troubles oculaires :** rétinopathie diabétique

**Troubles gastro-intestinaux :** gêne abdominale, douleur abdominale haute, éructations

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration :** nodule au point d'application, induration, induration au point de perfusion, réactions au point d'injection (y compris décoloration, exfoliation, enflure), malaise, réponse thérapeutique inattendue

**Infections et infestations :** rhinosclérome

**Épreuves de laboratoire :** taux de lipase anormal, diminution du poids

**Troubles du système nerveux :** étourdissements, céphalées, tremblements

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** eczéma, éruption cutanée, induration cutanée, masse cutanée

**Troubles vasculaires :** hypertension, hématome intra-abdominal

### **Immunogénicité**

Les patients peuvent développer des anticorps anti-exénatide après un traitement par BYDUREON.

Les anticorps anti-exénatide ont été mesurés chez les patients traités par BYDUREON dans huit études contrôlées d'une durée de 24 à 30 semaines. La fréquence des anticorps anti-exénatide apparus en cours de traitement allait de 49,3 à 68,1 % lors de la dernière visite de traitement. Chez la majorité des sujets porteurs d'anticorps, les titres étaient faibles. Le degré de maîtrise de la glycémie chez les patients ayant de faibles titres d'anticorps (< 625) était généralement comparable à celui observé chez les patients exempts d'anticorps anti-exénatide. Environ 12 % des patients traités par BYDUREON avaient des titres d'anticorps plus élevés ( $\geq 625$ ). Environ la moitié de ces patients affichaient une réponse glycémique atténuée à BYDUREON (réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> de moins de 0,7 % par rapport à la valeur initiale). Lorsqu'un patient a encore plus de difficulté à maîtriser sa glycémie ou qu'il n'arrive pas à obtenir l'équilibre glycémique souhaité avec BYDUREON, un autre traitement antidiabétique doit être envisagé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

La fréquence des réactions potentiellement immunogènes au point d'injection (y compris l'induration au point d'injection, le prurit, les nodules et l'érythème au point d'injection) durant les études de 30 et de 26 semaines a été de 23,6 % chez les patients qui avaient des anticorps et de 12,4 % chez ceux qui n'en avaient pas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

### **Réactions au point d'injection**

Des réactions au point d'injection ont été observées plus souvent chez les patients traités par BYDUREON que chez ceux qui avaient reçu BYETTA (exénatide deux fois par jour). Des nodules sous-cutanés au point d'injection ont été observés très fréquemment; la plupart étaient asymptomatiques et se sont résorbés en 4 à 8 semaines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

De graves réactions au point d'injection ont été signalées après la commercialisation de BYDUREON, y compris des cas d'abcès, de cellulite et de nécrose, avec ou sans nodules sous-cutanés, et dans de rares cas, un traitement chirurgical a été nécessaire.

## Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie a augmenté lorsque BYDUREON a été utilisé en association avec une sulfonilurée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie). Pour diminuer le risque d'hypoglycémie associé avec l'emploi d'une sulfonilurée ou de l'insuline, une réduction de la dose de sulfonilurée ou d'insuline peut être envisagée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Le tableau 4 résume la fréquence et le taux des épisodes mineurs d'hypoglycémie observés dans trois études contrôlées par agent de comparaison de 24 à 30 semaines sur BYDUREON en monothérapie ou en traitement d'appoint à la metformine, à une sulfonilurée, à la pioglitazone, ou à une association de ces antidiabétiques oraux. Dans ces essais, un épisode mineur d'hypoglycémie était défini comme des symptômes d'hypoglycémie en présence d'une glycémie inférieure à 2,5 mmol/L que le patient pouvait traiter lui-même.

**Tableau 4** Fréquence (% de sujets) et taux (épisodes/année-sujet) des épisodes mineurs d'hypoglycémie<sup>φ</sup> dans l'essai sur la monothérapie et les essais sur le traitement d'association

Étude	Fréquence : % de sujets (taux de manifestations : épisodes/année-sujet)
<b>GWCH (essai de 26 semaines sur la monothérapie) (N = 820)</b>	
BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. (n = 248)	2,0 (0,05)
Sitagliptine 100 mg/jour (n = 163)	0,0 (0,0)
Pioglitazone 30 - 45 mg/jour (n = 163)	0,0 (0,0)
Metformine 1000 – 2500 mg/jour (n = 246)	0,0 (0,0)
<b>BCB108 (essai de 24 semaines sur le traitement d'appoint à la metformine, à une sulfonilurée, à la pioglitazone ou à une association de deux de ces agents oraux) (N = 252)</b>	
<b>Avec emploi d'une sulfonilurée en concomitance</b>	
BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. (n = 40)	12,5 (0,75)
BYETTA 10 µg 2 f.p.j. (n = 34)	11,8 (0,31)
<b>Sans emploi d'une sulfonilurée en concomitance</b>	
BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. (n = 89)	0,0 (0,0)
BYETTA 10 µg 2 f.p.j. (n = 89)	0,0 (0,0)
<b>2993LAR-105 (essai de 30 semaines sur le traitement d'appoint à la metformine, à une sulfonilurée, à la pioglitazone ou à une association de deux de ces agents oraux) (N = 293)</b>	
<b>Avec emploi d'une sulfonilurée en concomitance</b>	
BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. (n = 55)	14,5 (0,57)
BYETTA 10 µg 2 f.p.j. (n = 52)	15,4 (0,38)
<b>Sans emploi d'une sulfonilurée en concomitance</b>	
BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. (n = 93)	0,0 (0,0)
BYETTA 10 µg 2 f.p.j. (n = 93)	1,1 (0,02)

<sup>φ</sup> Manifestation caractérisée par des symptômes compatibles avec une hypoglycémie et accompagnés d'une glycémie inférieure à 2,5 mmol/L que le patient a été capable de traiter lui-même.



N = Nombre de patients en intention de traiter. Remarque : Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients en intention de traiter dans chaque groupe.

Trois épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés dans neuf essais contrôlés de 24 à 30 semaines, soit un chacun dans les groupes recevant BYDUREON, BYETTA et l'insuline; le sujet traité par BYDUREON prenait de la metformine en concomitance, et les deux autres patients prenaient une sulfonylurée en concomitance. Un épisode majeur d'hypoglycémie était défini comme une perte de conscience, des convulsions ou un coma (ou une autre altération de l'état mental compatible avec une neuroglycopenie) qui se sont résolus après l'administration de glucagon ou de glucose, ou ont nécessité l'aide d'une autre personne en raison d'une altération grave de la conscience ou du comportement. Les patients devaient également présenter une glycémie inférieure à 2,5 mmol/L en concomitance.

Au cours d'un essai contrôlé par placebo de 28 semaines où BYDUREON a été ajouté à de l'insuline glargine basale (seule ou avec la metformine), aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été rapporté. Un épisode mineur d'hypoglycémie a été observé chez 13 patients (5,7 %) dans le groupe sous BYDUREON et 13 patients (5,6 %) dans le groupe sous placebo; d'autres épisodes hypoglycémiques ont été observés chez 68 patients (29,4 %) dans le groupe sous BYDUREON et 64 patients (27,9 %) dans le groupe sous placebo.

#### **Augmentation de la fréquence cardiaque**

Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2,8 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée dans l'ensemble des études cliniques sur BYDUREON, comparativement à une hausse de 1,5 bpm dans le groupe de comparaison traité par des incrétines et à une diminution de 0,4 bpm dans le groupe de comparaison traité par d'autres produits que des incrétines.

Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON présentaient des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de  $\geq 10$  bpm, comparativement à environ 5 à 10 % des sujets des autres groupes de traitement.

#### **Perte de poids corporel**

Dans une étude de 52 semaines, la proportion de patients traités par BYDUREON dont le poids avait diminué de  $\geq 5$  % et de  $\geq 10$  % par rapport à la valeur initiale était respectivement de 31,1 % et de 12,2 % lors de la dernière visite.

#### **Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance**

D'autres effets indésirables ont été signalés en lien avec BYDUREON. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles gastro-intestinaux :** distension abdominale, douleur abdominale, pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique et nécrosante (entraînant parfois la mort), constipation, éructations, flatulence.

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration :** réactions au point d'injection.

**Troubles hématologiques :** thrombocytopénie induite par les médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Troubles du système immunitaire :** réaction anaphylactique.

**Épreuves de laboratoire :** élévation du RIN liée à l'usage concomitant de warfarine (certains rapports ont fait état de saignements).

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** déshydratation (généralement accompagnée de nausées, de vomissements et/ou de diarrhée), perte de poids.

**Troubles du système nerveux :** dysgueusie, somnolence.

**Troubles rénaux et urinaires :** altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois une hémodialyse), aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique, transplantation rénale et dysfonction du greffon rénal.

**Troubles cutanés et sous-cutanés :** alopecie, œdème de Quincke, prurit ou urticaire généralisé, éruption maculaire ou papuleuse.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Les interactions médicamenteuses entre BYDUREON et la metformine ou une sulfonylurée n'ont pas fait l'objet d'études pharmacocinétiques spécifiques. La dose de sulfonylurée ou d'insuline pourrait devoir être ajustée en raison du risque accru d'hypoglycémie associé au traitement par ces médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme; EFFETS INDÉSIRABLES, Hypoglycémie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

### Interactions médicament-médicament

**Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque :** BYDUREON entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). La prudence est de mise lorsque BYDUREON est administré avec d'autres médicaments qui augmentent eux aussi la fréquence cardiaque, tels que les médicaments dotés d'une activité sympathomimétique ou anticholinergique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

**Médicaments qui allongent l'intervalle PR :** BYDUREON entraîne un allongement de l'intervalle PR (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). L'impact sur l'intervalle PR de l'administration concomitante de BYDUREON et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR (incluant, sans s'y limiter, les antiarythmiques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les bêta-bloquants, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les analogues de la somatostatine) n'a pas été évalué. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de BYDUREON et de ces médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

**Médicaments administrés par voie orale :** Dans une étude où l'acétaminophène (1000 mg) a été utilisé comme marqueur de la vidange gastrique, avec ou sans repas, après un traitement de 14 semaines par BYDUREON (2 mg par semaine), aucune modification importante n'a été observée dans l'ASC de l'acétaminophène par rapport à la période témoin. La  $C_{\max}$  de l'acétaminophène a diminué de 16 % (à jeun) et de 5 % (non à jeun) et le  $T_{\max}$  a augmenté, pour passer d'environ 1 heure dans la période témoin à 1,4 heure (à jeun) et à 1,3 heure (non à jeun). BYDUREON n'exerce aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'acétaminophène.

Toutefois, l'exénatide retarde la vidange gastrique, ce qui pourrait diminuer le taux d'absorption de certains médicaments administrés par voie orale. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des médicaments par voie orale en même temps que BYDUREON.

**Les études suivantes sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées avec l'exénatide deux fois par jour (BYETTA), mais non avec BYDUREON.**

**Digoxine :** L'administration concomitante de digoxine par voie orale (0,25 mg, une fois par jour) et de doses répétées d'exénatide (10 µg, deux fois par jour) a diminué la  $C_{\max}$  de la digoxine de 17 % et prolongé le  $T_{\max}$  d'environ 2,5 heures, sans toutefois modifier l'exposition pharmacocinétique totale à l'état d'équilibre (ASC) de cet agent.

**Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :** L'administration concomitante d'exénatide (10 µg, deux fois par jour) et d'une dose unique de 40 mg de lovastatine a entraîné une diminution de l'ASC et de la  $C_{\max}$  de la lovastatine d'environ 40 % et 28 % respectivement, et prolongé le  $T_{\max}$  d'environ 4 heures par rapport à la lovastatine administrée seule.

**Lisinopril :** Chez des patients atteints d'hypertension légère ou modérée dont l'état était stabilisé par la prise de lisinopril (5 à 20 mg/jour), l'administration d'exénatide (10 µg, deux fois par jour) n'a pas modifié la  $C_{\max}$  à l'état d'équilibre ni l'ASC du lisinopril. Le  $T_{\max}$  à l'état d'équilibre du lisinopril a été prolongé de 2 heures. On n'a noté aucune modification de la tension systolique ou diastolique moyenne sur 24 heures.

**Warfarine :** Une étude contrôlée de pharmacologie clinique menée auprès de sujets en santé prenant l'exénatide (5 µg 2 f.p.j. les jours 1-2 et 10 µg 2 f.p.j. les jours 3-9) a permis d'observer un prolongement d'environ 2 heures du  $T_{\max}$  de la warfarine lorsque celle-ci était administrée 35 minutes après l'exénatide le jour 4. Aucun effet cliniquement significatif sur la  $C_{\max}$  ou l'ASC de la warfarine n'a été observé et l'exénatide à 10 µg 2 f.p.j. n'a exercé aucun effet significatif sur le RIN. Cependant, certains cas d'augmentation du RIN, parfois associés à des saignements, ont été signalés de façon spontanée à la suite de l'utilisation concomitante d'exénatide et de la warfarine. Il est recommandé de surveiller étroitement le RIN lors de l'instauration du traitement par l'exénatide et de l'ajustement de la dose de cet agent chez les patients prenant de la warfarine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance).

**Contraceptifs oraux combinés (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) :** Chez les femmes en bonne santé, l'administration d'un contraceptif oral combinant l'éthinyloestradiol et le lévonorgestrel 30 minutes après l'administration d'exénatide à 10 µg 2 f.p.j. a entraîné une réduction de 45 % de la C<sub>max</sub> de l'éthinyloestradiol, une diminution de 27 % à 41 % de la C<sub>max</sub> du lévonorgestrel, et un prolongement du T<sub>max</sub> allant jusqu'à environ 4,5 h. Cependant, la prise d'exénatide à 10 µg 2 f.p.j. n'a exercé aucun effet sur l'ASC de l'éthinyloestradiol ou du lévonorgestrel. Lorsque le contraceptif oral était administré 1 heure avant l'exénatide 2 f.p.j., les profils pharmacocinétiques de l'éthinyloestradiol et du lévonorgestrel n'ont pas été modifiés.

#### **Interactions médicament-aliments**

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

#### **Interactions médicament-plante médicinale**

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

#### **Interactions du médicament sur les épreuves de laboratoire**

On n'a pas établi d'interactions sur les épreuves de laboratoire.

#### **Interactions du médicament sur le mode de vie**

Lorsque l'exénatide est utilisé en association avec une sulfonylurée ou de l'insuline, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **Considérations posologiques**

**Passage de BYETTA (exénatide deux fois par jour) à BYDUREON (exénatide pour suspension injectable à libération prolongée) :** Les patients passant de BYETTA à BYDUREON peuvent présenter des hausses transitoires de la glycémie, qui s'atténuent généralement au cours des 2 semaines qui suivent le début du traitement.

**Arrêt de l'administration de BYDUREON :** Après l'arrêt de l'administration de BYDUREON, les concentrations plasmatiques d'exénatide diminuent graduellement sur une période de 10 semaines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il faut donc choisir les autres produits médicinaux et leur dose en conséquence parce que les effets indésirables et l'effet hypoglycémiant peuvent persister jusqu'à ce que le taux d'exénatide diminue.

#### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

BYDUREON devrait être administré une fois tous les 7 jours (hebdomadaire). La dose peut être administrée à n'importe quelle heure de la journée, avec ou sans aliments.

Lorsque BYDUREON est ajouté à une sulfonyleurée ou à de l'insuline, une diminution de la dose de sulfonyleurée ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

BYDUREON et l'insuline doivent être administrés en deux injections distinctes.

### **Insuffisance rénale**

BYDUREON est contre-indiqué chez les patients atteints de néphropathie terminale ou d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), y compris les patients dialysés (voir CONTRE-INDICATIONS).

Aucun ajustement posologique de BYDUREON n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 à 80 mL/min). BYDUREON devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min). BYDUREON devrait être utilisé avec prudence chez les patients ayant reçu une greffe rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

### **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

On ne peut pas écarter la possibilité que certains patients plus âgés soient plus sensibles aux effets du médicament. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on entreprend un traitement par BYDUREON chez des patients âgés de 65 ans ou plus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

### **Dose oubliée**

Si une dose de BYDUREON est oubliée, le patient doit la prendre aussitôt qu'il se rend compte de son oubli dans les trois jours suivant la dose oubliée. Il peut prendre la dose hebdomadaire suivante selon l'horaire habituel.

S'il s'est écoulé plus de trois jours depuis la dose oubliée, le patient doit sauter cette dose et prendre la dose hebdomadaire suivante de BYDUREON selon l'horaire habituel. Il ne doit pas prendre une dose additionnelle de BYDUREON pour compenser la dose oubliée.

### **Administration**

Il est recommandé que les personnes qui administrent le produit et qui ne sont pas des professionnels de la santé reçoivent une formation adéquate. Le patient doit suivre attentivement le «Mode d'emploi», qui est joint aux RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS et qui se trouve également dans l'emballage.

BYDUREON est destiné à l'administration par injection sous-cutanée par le patient. BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. BYDUREON est administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il faut conseiller aux patients d'utiliser un point d'injection différent chaque semaine s'ils font leur injection dans la même région du corps.

BYDUREON est présenté sous forme de stylo-injecteur comprenant une cartouche de verre à deux compartiments (contenant 2 mg d'exénatide dans le compartiment avant et le solvant dans le compartiment arrière) ainsi qu'un conduit de dérivation et une aiguille pour injection (une aiguille de rechange est fournie dans l'emballage). **Ne pas remplacer ni réutiliser les aiguilles ou toute autre composant du stylo-injecteur.**

Le solvant doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant d'être utilisé. N'utiliser le solvant que s'il est limpide et exempt de particules. Une fois qu'une suspension est obtenue, n'utiliser le mélange que s'il est blanc à blanc cassé et opaque. BYDUREON doit être injecté immédiatement une fois que la poudre est mise en suspension dans le solvant.

## **SURDOSAGE**

Les signes et symptômes de surdosage observés avec BYDUREON ont été notamment des nausées et des vomissements graves ainsi que des baisses rapides de la glycémie. En cas de surdosage, un traitement de soutien approprié doit être instauré en fonction des signes et symptômes cliniques du patient, et devrait inclure une surveillance étroite de la glycémie, de l'hydratation et de la fonction rénale.

<p><b>Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.</b></p>
---

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

L'exénatide, un agoniste du récepteur du GLP-1, est un peptide amidé composé de 39 acides aminés. La séquence d'acides aminés de l'exénatide correspond partiellement à celle du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1), une hormone incrétine endogène. L'exénatide administré une fois par semaine (BYDUREON) est une préparation à libération prolongée pour injection sous-cutanée qui a été mise au point pour élargir la gamme de produits approuvée de BYETTA, une préparation à libération immédiate administrée deux fois par jour.

### **Mode d'action**

Les incrétones comme le GLP-1 favorisent la sécrétion glucodépendante d'insuline et exercent d'autres effets glucorégulateurs après leur libération dans la circulation depuis l'intestin.

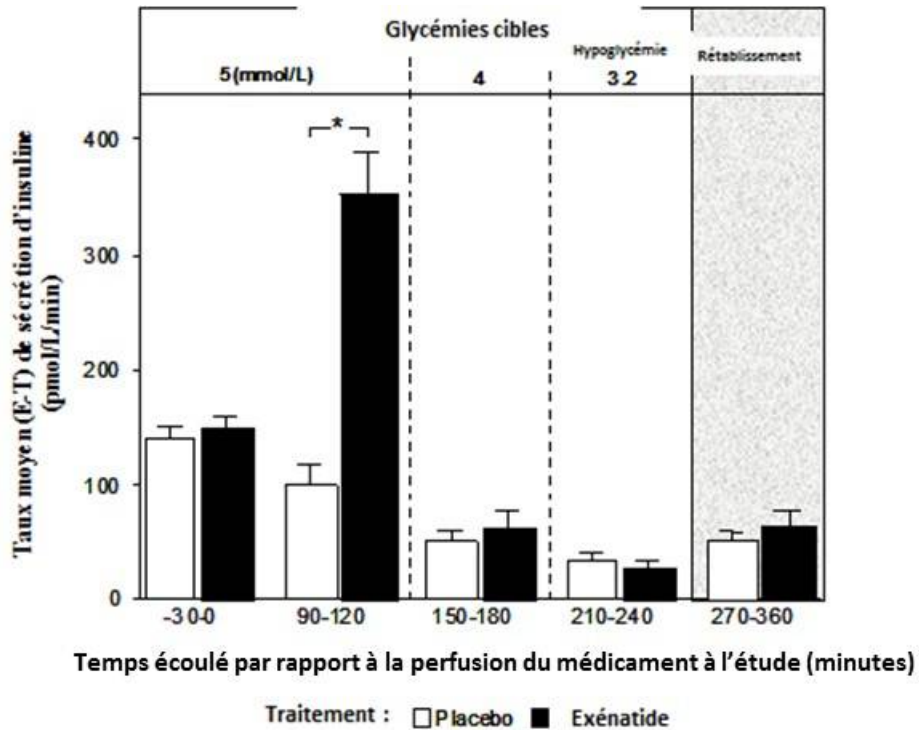
L'exénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 qui reproduit plusieurs effets hypoglycémisants des incrétines. *In vitro*, il a été démontré que l'exénatide se lie aux récepteurs humains connus du GLP-1 afin de les activer. Il s'ensuit une augmentation de la synthèse glucodépendante d'insuline et de la sécrétion *in vivo* d'insuline par les cellules bêta du pancréas par des mécanismes mettant en jeu l'AMP cyclique ou d'autres voies de signalisation intracellulaires. L'exénatide favorise la libération d'insuline des cellules bêta du pancréas lorsque la glycémie est élevée. La sécrétion d'insuline s'estompe à mesure que la glycémie diminue.

### **Pharmacodynamie**

L'exénatide améliore l'équilibre glycémique en abaissant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale chez les patients atteints de diabète de type 2 par divers modes d'action. L'exénatide favorise la sécrétion glucodépendante d'insuline et rétablit la réponse insulinaire de première phase. L'exénatide inhibe la sécrétion de glucagon durant les périodes d'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. L'exénatide ralentit également la vidange gastrique. L'effet combiné de ces actions réduit la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale en modulant à la fois l'apparition et l'élimination du glucose.

Sécrétion glucodépendante d'insuline : L'effet de la perfusion d'exénatide sur la sécrétion glucodépendante d'insuline a été étudié chez 11 sujets sains. En moyenne, la réponse du taux de sécrétion de l'insuline a été glucodépendante (figure 1).

**Figure 1** Taux de sécrétion de l'insuline (pmol/L/min) par traitement, temps écoulé et état de la glycémie chez des sujets sains (N = 11)



Les sujets ont été soumis à un clamp hypoglycémique progressif (paliers) provoqué par l'insuline durant la perfusion intraveineuse d'exénatide ou de placebo dans le cadre d'une étude croisée. La perfusion du médicament à l'étude a commencé au temps zéro (minutes). Les évaluations statistiques ont porté sur les 30 dernières minutes de chaque palier, durant lequel la glycémie cible a été maintenue. \*  $p < 0,05$ , traitement par l'exénatide par rapport au placebo. min = minute(s); E-T = erreur type

**Sécrétion de glucagon :** Durant les périodes d'hyperglycémie, l'exénatide module la sécrétion de glucagon et en diminue les concentrations sériques chez les patients atteints de diabète de type 2. Des concentrations plus faibles de glucagon diminuent la production de glucose par le foie et réduisent le besoin d'insuline. Toutefois, l'exénatide n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie.

**Vidange gastrique :** L'exénatide ralentit la vidange gastrique, réduisant ainsi la vitesse à laquelle le glucose alimentaire atteint la circulation.

**Glycémies à jeun et postprandiale :** L'exénatide améliore l'équilibre glycémique chez les patients présentant un diabète de type 2 en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et postprandiale.



### Glycémie à jeun

Lors d'une étude croisée à dose unique menée chez des patients atteints de diabète de type 2, l'exénatide a réduit de façon significative la glycémie plasmatique à jeun comparativement au placebo. Dans une étude contrôlée distincte de 15 semaines, dans laquelle la glycémie à jeun a été évaluée chaque semaine, l'administration d'exénatide une fois par semaine (BYDUREON) a produit une réduction moyenne de la glycémie à jeun de 0,94 mmol/L après 2 semaines de traitement. Le plein effet sur la glycémie à jeun n'a été observé qu'après environ neuf semaines.

### Glycémie postprandiale

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'exénatide a réduit la glycémie postprandiale. Dans une étude contrôlée de 30 semaines sur l'exénatide administré une fois par semaine (BYDUREON) comparativement à l'exénatide deux fois par jour (BYETTA), la glycémie a été mesurée durant une épreuve de tolérance à un repas mixte dans un sous-groupe de patients atteints de diabète de type 2. Après un traitement de 14 semaines, une fois les concentrations à l'équilibre atteintes, la variation moyenne (méthode des moindres carrés) par rapport au départ était significativement plus importante sous BYETTA (-7,0 mmol/L) que sous BYDUREON (-5,3 mmol/L).

**Électrophysiologie cardiaque :** Une étude croisée et randomisée, à trois périodes, à double insu, et contrôlée par placebo et par traitement actif a été effectuée pour évaluer les effets électrophysiologiques de l'exénatide aux concentrations thérapeutiques sur l'électrocardiogramme à 12 dérivations chez des sujets sains (N = 74). L'exénatide a été administré par perfusion intraveineuse continue à des vitesses choisies pour maintenir des concentrations plasmatiques de 200 pg/mL (jour 1), 300 pg/mL (jour 2) et 500 pg/mL (jour 3).

**Fréquence cardiaque :** L'exénatide a été associé à des hausses de la fréquence cardiaque liées à la concentration. Toutes les comparaisons des variations de la fréquence cardiaque par rapport au départ entre l'exénatide et le placebo ont donné des résultats positifs les jours 1, 2 et 3, les intervalles de confiance à 90 % excluant la valeur zéro. La différence moyenne maximale dans la fréquence cardiaque par rapport au placebo était de 12,88 bpm (IC à 90 % : 11,48 à 14,28) le jour 1, de 14,06 bpm (IC à 90 % : 12,74 à 15,37) le jour 2 et de 15,09 bpm (IC à 90 % : 13,66 à 16,52) le jour 3 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque).

**Intervalle PR :** L'exénatide a produit un allongement de l'intervalle PR corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (PRc) lors de toutes les évaluations les jours 1, 2 et 3, les intervalles de confiance à 90 % excluant la valeur zéro à la plupart des temps d'évaluation. La différence moyenne maximale dans l'intervalle PRc par rapport au placebo était de 5,91 ms (IC à 90 % : 3,71 à 8,12) le jour 1, de 4,17 ms (IC à 90 % : 1,66 à 6,68) le jour 2 et de 6,20 ms (IC à 90 % : 3,67 à 8,72) le jour 3 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui allongent l'intervalle PR).

Intervalle QTc : Aucun effet soutenu ou lié à la concentration sur l'intervalle QTcP (QTcP = QT/RR<sup>0,332</sup>) n'a été observé les jours 1 à 3.

## **Pharmacocinétique**

**Tableau 5** Statistiques sommaires des paramètres pharmacocinétiques de l'exénatide à 2 mg une fois par semaine à l'état d'équilibre chez des patients atteints de diabète de type 2

Paramètres pharmacocinétiques	C <sub>eqmax</sub> (pg/mL)	T <sub>eqmax</sub> (h)	ASC <sub>eq</sub> (pg*h/mL)	C <sub>eqmoy</sub> (pg/mL)
Moyenne géométrique (CV en %)	432,7 (86,3)	6,0	50 484 (69,7)	300,2 (69,8)

C<sub>eqmax</sub> = concentration maximale à l'état d'équilibre; T<sub>eqmax</sub> : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale à l'état d'équilibre; ASC<sub>eq</sub> : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre durant un intervalle posologique (une semaine); C<sub>eqmoy</sub> : concentration moyenne à l'état d'équilibre; T<sub>eqmax</sub> : la médiane et la plage sont présentées plutôt que la moyenne; CV : coefficient de variation.

Les paramètres pharmacocinétiques de BYDUREON étaient comparables chez les volontaires sains et les patients atteints de diabète de type 2. Après l'arrêt du traitement par BYDUREON, les concentrations plasmatiques d'exénatide diminuent progressivement sur une période de 10 semaines jusqu'à des valeurs inférieures à la concentration minimale détectable de 10 pg/mL (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Absorption :**

Après une dose unique de BYDUREON, l'exénatide est libéré des microsphères sur une période d'environ 10 semaines. Une période initiale de libération de l'exénatide fixée en surface est suivie de la libération graduelle de l'exénatide des microsphères. Il en résulte deux pics d'exénatide dans le plasma aux environs de la semaine 2 et des semaines 6 et 7, qui correspondent respectivement à l'hydratation et à l'érosion des microsphères.

Après l'administration hebdomadaire de BYDUREON, les concentrations moyennes du médicament dépassent les concentrations minimales efficaces (~ 50 pg/mL) en 2 semaines. Une augmentation graduelle de la concentration plasmatique moyenne d'exénatide se produit sur une période de 6 à 7 semaines, après quoi les concentrations à l'état d'équilibre (environ 300 pg/mL) sont atteintes. À l'état d'équilibre, la fluctuation entre la concentration maximale et la concentration minimale (78 %) est minime. L'administration de BYDUREON une fois par semaine entraîne des concentrations semblables aux concentrations maximales obtenues avec l'exénatide à 10 µg deux fois par jour (BYETTA).

**Distribution :** Le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide obtenu après l'administration sous-cutanée d'une dose unique d'exénatide à 10 µg 2 f.p.j. (BYETTA) est de 28,3 L.

**Métabolisme et élimination :** Des études non cliniques ont montré que l'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. La clairance apparente moyenne de l'exénatide chez l'humain est de 9,1 L/heure et indépendante de la dose.

**Effet proportionnel à la dose, accumulation et variation avec le temps :** La  $C_{eqmoy}$  de BYDUREON est à peu près proportionnelle à la dose entre les doses de 0,8 et 2 mg lorsque le médicament est administré une fois par semaine.

La moyenne géométrique de la  $C_{eqmoy}$  à l'état d'équilibre de l'exénatide à 2 mg une fois par semaine est environ 8,6 fois plus élevée que celle observée après une dose unique. Cette accumulation s'est produite graduellement au cours des 6 à 7 premières semaines de traitement, après quoi les  $C_{eqmoy}$  se sont maintenues à l'intérieur de la marge thérapeutique prévue.

Les  $C_{eqmoy}$  de l'exénatide sont demeurées comparables pendant au moins 52 semaines, ce qui indique que l'élimination ou l'absorption de l'exénatide libéré par BYDUREON n'ont pas changé avec le temps.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

**Personnes âgées :** Les analyses de pharmacocinétique menées chez une population de patients dont l'âge variait entre 19 et 83 ans semblent indiquer que l'âge n'influe pas sur les propriétés pharmacocinétiques de l'exénatide dans des proportions cliniquement significatives. La  $C_{eqmoy}$  de BYDUREON à 2 mg chez les patients de 65 ans ou plus a été de 24,2 % plus élevée que chez les patients de moins de 65 ans.

**Enfants et adolescents :** BYDUREON n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents.

**Sexe :** Les analyses de pharmacocinétique menées chez une population d'hommes et de femmes semblent indiquer que le sexe n'a aucune influence cliniquement significative sur les concentrations d'exénatide à l'état d'équilibre. La  $C_{eqmoy}$  de BYDUREON à 2 mg chez les femmes a été de 9,2 % plus élevée que chez les hommes.

**Race :** Les analyses de pharmacocinétique menées chez une population de patients de race blanche, de patients d'une autre race que la race blanche et de patients asiatiques semblent indiquer que la race n'a aucune influence cliniquement significative sur les propriétés pharmacocinétiques de l'exénatide. La  $C_{eqmoy}$  de BYDUREON à 2 mg chez les patients de race blanche était de 5,6 % et de 7,1 % plus élevée que chez les patients d'une autre race que la race blanche et que chez les patients asiatiques, respectivement.

**Indice de masse corporelle :** Une analyse de pharmacocinétique menée chez une population de patients ayant un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> et  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> semble indiquer que l'IMC n'a pas d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'exénatide. La  $C_{eqmoy}$  de BYDUREON à 2 mg chez les patients ayant un IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> était de 5,6 % plus élevée que chez les patients ayant un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

**Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de l'exénatide chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë ou chronique n'a pas fait l'objet d'études. Étant donné que l'exénatide est éliminé principalement par les reins, la présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas modifier les concentrations sanguines de l'exénatide (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Métabolisme et élimination).

**Insuffisance rénale :** BYDUREON n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou une néphropathie terminale, y compris des patients sous dialyse. Une analyse de pharmacocinétique menée chez une population de patients atteints d'insuffisance rénale recevant BYDUREON à 2 mg indique que l'exposition augmente respectivement de 62 % et de 33 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (n = 10) et légère (n = 56), comparativement à des patients dont la fonction rénale est normale (n = 84) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans une étude effectuée sur BYETTA chez des sujets atteints de néphropathie terminale sous dialyse, l'exposition moyenne à l'exénatide était 3,4 fois plus élevée que celle des sujets dont la fonction rénale était normale.

**Polymorphisme génétique :** L'influence des polymorphismes génétiques sur les paramètres pharmacocinétiques de BYDUREON n'a pas été évaluée.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

BYDUREON doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, jusqu'à la date de péremption ou jusqu'au moment de la préparation en vue de l'utilisation. Le stylo-injecteur peut être conservé à température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une période totale ne dépassant pas 4 semaines, au besoin. Ne pas congeler BYDUREON. Ne pas utiliser BYDUREON s'il a été congelé. Protéger de la lumière.

BYDUREON ne doit pas être utilisé après la date de péremption. La date de péremption du stylo-injecteur figure sur l'emballage, le plateau et le stylo-injecteur.

Garder BYDUREON hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Après l'utilisation, il faut jeter le stylo BYDUREON, l'aiguille toujours en place, dans un contenant résistant à la perforation.

## **PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

N'utiliser le solvant que s'il est limpide et exempt de particules. Une fois qu'une suspension est obtenue, le mélange devrait être blanc à blanc cassé et opaque.

BYDUREON doit être injecté immédiatement une fois que la poudre d'exénatide est mise en suspension dans le solvant.

Il faut suivre attentivement le «Mode d'emploi», qui est joint aux RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS et qui se trouve également dans l'emballage.

Ne remplacez pas les aiguilles ou d'autres composants se trouvant dans l'emballage du produit.

BYDUREON ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques**

BYDUREON est une poudre stérile qui est combinée avec un solvant pour produire une suspension à libération prolongée d'exénatide (2 mg/dose) en vue de l'administration sous-cutanée tous les sept jours (hebdomadaire).

### **Conditionnement**

BYDUREON est offert dans une trousse contenant :

- 4 stylos à dose unique
- Une aiguille additionnelle (calibre 23, 9/32 po)
- Renseignements destinés aux patients
- Mode d'emploi

BYDUREON est présenté dans un stylo-injecteur comprenant une cartouche de verre à deux compartiments ainsi qu'un conduit de dérivation et une aiguille pour injection. Chaque stylo-injecteur contient :

- 2 mg d'exénatide (sous forme de poudre blanche à blanc cassé) dans le compartiment avant de la cartouche de verre du stylo-injecteur
- Quantité suffisante de solvant dans le compartiment arrière de la cartouche de verre du stylo-injecteur pour administrer 0,65 mL après reconstitution
- Une aiguille pour injection (calibre 23, 9/32 po)

### **Composition**

Poudre : exénatide, poly (D,L-lactide-co-glycolide), saccharose

Solvant : carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de sodium, eau pour injection, heptahydrate de phosphate dibasique de sodium, phosphate monobasique de sodium monohydraté, polysorbate 20

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : exénatide

Nom chimique : L'exénatide est un peptide amidé composé de 39 acides aminés. La séquence d'acides aminés de l'exénatide est la suivante :

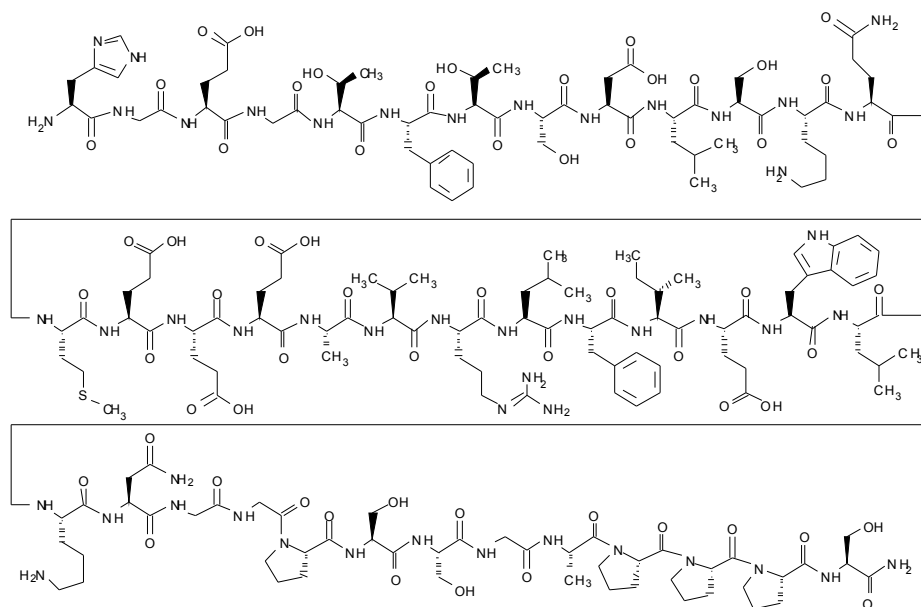
H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>

Nom chimique (USAN) :

L-histidylglycyl-L-glutamylglycyl-L-thréonyl-L-phénylalananyl-L-thréonyl-L-séryl-L-aspartyl-L-leucyl-L-séryl-L-lysyl-L-glutaminyll-L-méthionyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-alanyl-L-valyl-L-arginyl-L-leucyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-tryptophanyl-L-leucyl-L-lysyl-L-asparaginylglycylglycyl-L-prolyl-L-séryl-L-sérylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-sérinamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S, 4186,6 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'exénatide est une poudre blanche ou blanc cassé. Elle est très soluble dans l'eau et dans un tampon acétate à pH de 4,5.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Données démographiques et plan des études

**Tableau 6 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques, suivant l'indication**

Méthodologie et durée de l'étude	Posologie, voie d'administration et traitements	Nombre de sujets par groupe de traitement n = nombre	Âge moyen (plage)	Sexe (% d'H/F)
Étude GWCH – Étude contrôlée par produit de comparaison de 26 semaines comparant BYDUREON (en monothérapie) à la metformine, à la sitagliptine et à la pioglitazone chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par un régime alimentaire et l'exercice.				
Étude multicentrique de phase III, randomisée, de 26 semaines, contrôlée par produit de comparaison, portant sur la monothérapie, suivie d'une période sans traitement de 10 semaines	• Exénatide à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c.	Exénatide 1 f.p.s. n = 248	54 ans (20-82)	59/41
	• Metformine à 1000-2500 mg/jour par voie orale	Metformine n = 246		
	• Pioglitazone à 30-45 mg/jour p.o.	Pioglitazone n = 163		
	• Sitagliptine à 100 mg/jour p.o.	Sitagliptine n = 163		
Sujets randomisés selon un rapport de 3:3:2:2 pour recevoir l'exénatide 1 f.p.s. + placebo par voie orale, Met + placebo d'exénatide 1 f.p.s., Pio + placebo d'exénatide 1 f.p.s. et Sita + placebo d'exénatide 1 f.p.s.				
Étude BCB108 - Étude contrôlée par produit de comparaison de 24 semaines comparant BYDUREON (exénatide 1 f.p.s.) à BYETTA (exénatide 2 f.p.j.) chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par un régime alimentaire et l'exercice ou par un ou deux antidiabétiques oraux, y compris la metformine et/ou une sulfonylurée.				
Étude de phase III, randomisée, de 24 semaines, à deux groupes, en mode ouvert et contrôlée par produit de comparaison	• Exénatide à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c.	Exénatide 1 f.p.s. n = 129	56 ans (23-83)	57/43
	• Exénatide à 5 µg 2 f.p.j. par voie s.-c. pendant 4 semaines, puis exénatide à 10 µg 2 f.p.j. par voie s.-c.	Exénatide 2 f.p.j. n = 123		
Les sujets ont poursuivi leur traitement antidiabétique habituel pendant la période de traitement de 24 semaines.				
Étude 2993LAR-105 – Étude contrôlée par produit de comparaison de 30 semaines comparant BYDUREON (exénatide 1 f.p.s.) à BYETTA (exénatide 2 f.p.j.) chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par un régime alimentaire et l'exercice ou par un ou deux antidiabétiques oraux, y compris la metformine et/ou une sulfonylurée.				

<b>Méthodologie et durée de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et traitements</b>	<b>Nombre de sujets par groupe de traitement n = nombre</b>	<b>Âge moyen (plage)</b>	<b>Sexe (% d'H/F)</b>
Étude de phase III, randomisée, de 30 semaines, à deux groupes, en mode ouvert et contrôlée par produit de comparaison, suivie d'une période d'évaluation non contrôlée et non limitée dans le temps	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exénatide à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c.</li> <li>• Exénatide à 5 µg 2 f.p.j. par voie s.-c. pendant 4 semaines, puis exénatide à 10 µg 2 f.p.j. par voie s.-c.</li> </ul> <p>Les sujets ont poursuivi leur traitement antidiabétique habituel pendant la période de traitement de 30 semaines et la période d'évaluation non limitée dans le temps.</p> <p>Après 30 semaines de traitement, tous les sujets ont reçu de l'exénatide à 2 mg 1 f.p.s.</p>	<p>Exénatide 1 f.p.s. n = 148</p> <p>Exénatide 2 f.p.j. n = 147</p>	55 ans (19-80)	53/47
Étude GWBR - Étude contrôlée par produit de comparaison de 26 semaines comparant BYDUREON à l'insuline glargine chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par la metformine ou par la metformine et une sulfonyleurée.				
Étude de phase III, randomisée, de 26 semaines, à deux groupes, en mode ouvert et contrôlée par produit de comparaison, suivie d'une période d'évaluation de 130 semaines en mode ouvert et contrôlée par produit de comparaison et d'une période de suivi sans traitement de 10 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exénatide à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c.</li> <li>• Insuline glargine (dose ajustée)</li> </ul> <p>Les sujets ont poursuivi leur traitement antidiabétique habituel pendant la période de traitement de 26 semaines et la période d'évaluation non limitée dans le temps. Après la semaine 48, l'ajout d'antidiabétiques oraux ou la modification de la dose de metformine ou de sulfonyleurée étaient permis au besoin.</p>	<p>Exénatide 1 f.p.s. n = 233</p> <p>Insuline glargine n = 223</p>	58 ans (26-84)	53/47
Étude D5553C00002 – Étude contrôlée par placebo de 28 semaines comparant BYDUREON à un placebo chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par l'insuline basale avec ou sans metformine				



Méthodologie et durée de l'étude	Posologie, voie d'administration et traitements	Nombre de sujets par groupe de traitement n = nombre	Âge moyen (plage)	Sexe (% d'H/F)
Étude de phase III, randomisée, à double insu, de 28 semaines et contrôlée par placebo, plus une période de suivi sans traitement de 10 semaines	• Exénatide à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.c.	Exénatide 1 f.p.s. n = 230	58 ans (20-80)	48/52
	• Placebo Les sujets ont poursuivi leur traitement par insuline glargine basale à dose ajustée avec ou sans metformine pendant toute la période de traitement de 28 semaines.	Placebo n = 228		

2 f.p.j. : deux fois par jour; Met : metformine; Pio : pioglitazone; 1 f.p.s. : une fois par semaine; s.-c. : sous-cutané; Sita : sitagliptine; p.o. : par voie orale.

## **Résultats**

### **Essais cliniques contrôlés par produit de comparaison**

BYDUREON a fait l'objet d'études en monothérapie et en association avec des antidiabétiques oraux, entre autres la metformine et/ou une sulfonylurée.

#### **BYDUREON en monothérapie versus la sitagliptine, la pioglitazone ou la metformine chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par un régime alimentaire et l'exercice**

Dans l'étude à double insu GWCH (n = 820), BYDUREON a été comparé à la sitagliptine (100 mg/jour), à une dose ajustée de pioglitazone (30-45 mg/jour) et à une dose ajustée de metformine (1000-2500 mg/jour) pendant une période de traitement de 26 semaines et une période de suivi de 10 semaines sans traitement. Environ 13 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. La majorité des patients étaient de race blanche (67 %), et les autres étaient originaires d'Asie de l'Est (12 %), d'Asie de l'Ouest (9 %), d'origine hispanique (8 %) ou de race noire (3 %). La durée moyenne du diabète était de 2,7 ans (médiane : 1,3 an), et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 31,2 kg/m<sup>2</sup> (plage : 21,2 à 45,3 kg/m<sup>2</sup>), 54 % des sujets ayant un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. BYDUREON s'est révélé non inférieur à la metformine en ce qui a trait à la réduction moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> après 26 semaines de traitement. Environ 94 % des patients de ce groupe de comparaison ont reçu ≥ 1500 mg/jour de metformine à compter de la semaine 16. Le traitement par BYDUREON a produit une réduction statistiquement significative (p < 0,01) du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur initiale comparativement à la sitagliptine (voir le tableau 7). La non-infériorité de BYDUREON par rapport à la pioglitazone n'a pas été démontrée.

**Tableau 7 Résultats de l'essai de 26 semaines sur l'emploi de BYDUREON en monothérapie comparativement à la sitagliptine, à la pioglitazone et à la metformine chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par un régime alimentaire et l'exercice (patients en intention de traiter)**

<b>Étude GWCH</b>	<b>BYDUREON 2 mg 1 f.p.s.</b>	<b>Sitagliptine 100 mg/jour</b>	<b>Metformine 1000-2500 mg/jour</b>
<b>N</b>	<b>248</b>	<b>163</b>	<b>246</b>
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale moyenne	8,4	8,4	8,6
Variation moyenne entre le début et la semaine 26 <sup>ϕ</sup>	-1,6	-1,2	-1,5
Différence moyenne par rapport à la sitagliptine (IC à 98,3 %) <sup>∞ϕ†</sup>	-0,39* (-0,63 à -0,16)		
Différence moyenne par rapport à la metformine (IC à 98,3 %) <sup>∞ϕ†</sup>	-0,05 (-0,26 à 0,17)		
<b>Patients (%) obtenant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	<b>63*</b>	<b>43</b>	<b>55</b>
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Valeur initiale moyenne	9,8	9,7	9,9
Variation moyenne entre le début et la semaine 26 <sup>ϕ</sup>	-2,3	-1,1	-2,0
Différence moyenne par rapport à la sitagliptine (IC à 95 %) <sup>ϕ</sup>	-1,12* (-1,56 à -0,68)		
Différence moyenne par rapport à la metformine (IC à 95 %) <sup>ϕ</sup>	-0,28 (-0,66 à 0,10)		
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Valeur initiale moyenne	87,5	88,6	85,9
Variation moyenne entre le début et la semaine 26 <sup>ϕ</sup>	-2,0	-0,8	-2,0
Différence moyenne par rapport à la sitagliptine (IC à 95 %) <sup>ϕ</sup>	-1,28* (-1,92 à -0,63)		
Différence moyenne par rapport à la metformine (IC à 95 %) <sup>ϕ</sup>	-0,04 (-0,61 à 0,53)		

IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients dans chaque groupe de traitement, 1 f.p.j. = une fois par jour, 1 f.p.s. = une fois par semaine, \*p < 0,01, BYDUREON versus sitagliptine, <sup>∞</sup>La principale analyse de l'efficacité a été ajustée pour de multiples comparaisons et un intervalle de confiance bilatéral de 98,3 % a été utilisé pour évaluer la différence entre les traitements (ajustement de Bonferroni), <sup>ϕ</sup>Les moyennes estimées par la méthode des moindres carrés ont été obtenues par l'analyse d'un modèle mixte à mesures répétées dans lequel le traitement, les pays groupés, la visite et le taux d'HbA<sub>1c</sub> initial et le traitement étaient des effets fixes et les patients, des effets aléatoires. <sup>†</sup>La marge de non-infériorité avait été établie à +0,3 % dans cette étude.

BYDUREON (exénatide une fois par semaine) versus BYETTA (exénatide deux fois par jour) chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par un régime alimentaire et l'exercice ou par un ou deux antidiabétiques oraux, y compris la metformine et/ou une sulfonylurée

BYDUREON a été comparé à BYETTA à 5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines suivi de BYETTA à 10 µg deux fois par jour dans deux études en mode ouvert. Une étude (étude BCB108, n = 252) a duré 24 semaines. L'autre (étude 2993LAR-105, n = 295) a duré 30 semaines et a été suivie d'une phase de prolongation non contrôlée non limitée dans le temps dans laquelle tous les patients ont été traités par BYDUREON à raison de 2 mg une fois par semaine.

Dans l'étude BCB108, 19 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. La majorité des patients étaient de race blanche (61 %), et les autres étaient d'origine hispanique (28 %), de race noire (7 %) ou Asiatiques (4 %). La durée moyenne du diabète était de 7,0 ans (médiane : 6,0), et l'IMC moyen, de 33,3 kg/m<sup>2</sup> (plage : 23,2 à 45,1), 66 % des sujets ayant un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. Parmi les patients randomisés, 19 % recevaient en traitement de fond un régime alimentaire et l'exercice seulement et 68 %, de la metformine et/ou une sulfonylurée. Chez les autres patients, le traitement de fond était constitué d'antidiabétiques oraux dont l'emploi concomitant avec BYDUREON n'est pas approuvé. Chez les patients dont le traitement de fond comprenait de la metformine, 96 % recevaient celle-ci à raison de ≥ 1500 mg/jour.

Dans l'étude 2993LAR-105, 17 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. La majorité des patients étaient de race blanche (78 %), et les autres étaient d'origine hispanique (12 %) ou de race noire (10 %). La durée moyenne du diabète était de 6,7 ans (médiane : 5,8), et l'IMC moyen, de 34,9 kg/m<sup>2</sup> (plage : 25,0 à 52,8), 84 % des sujets ayant un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. Parmi les patients randomisés, 15 % recevaient en traitement de fond un régime alimentaire et l'exercice seulement et 69 %, de la metformine et/ou une sulfonylurée. Chez les autres patients, le traitement de fond était constitué d'antidiabétiques oraux dont l'emploi concomitant avec BYDUREON n'est pas approuvé. Chez les patients dont le traitement de fond comprenait de la metformine, 76 % recevaient celle-ci à raison de ≥ 1500 mg/jour.

BYDUREON a produit une réduction statistiquement significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement à BYETTA (tableau 8).

Une plus grande proportion de sujets traités par BYDUREON que de sujets recevant BYETTA ont obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % dans l'étude BCB108 et ≤ 7,0 % dans l'étude 2993LAR-105 (tableau 8).

Dans l'étude BCB108, le poids corporel moyen au départ était de 97,0 kg dans le groupe sous BYDUREON. À la semaine 24, la différence (IC à 95 %) moyenne (méthode des moindres carrés) par rapport au départ était de -2,3 kg (-3,1 à -1,6) dans le groupe traité par l'exénatide une fois par semaine. Ce paramètre n'a pas été évalué par rapport au produit de comparaison.

Dans l'étude 2993LAR-105, le poids corporel moyen au départ était de 102 kg dans le groupe traité par BYDUREON. À la semaine 30, la différence (IC à 95 %) moyenne (méthode des moindres carrés) par rapport au départ était de -3,7 kg (-4,59 à -2,75) dans le groupe traité par l'exénatide une fois par semaine. Cette variation par rapport au départ n'était pas significativement différente de la variation observée avec BYETTA.

**Tableau 8 Résultats de deux essais comparant BYDUREON à BYETTA (exénatide deux fois par jour) en association avec un régime alimentaire et l'exercice seuls ou des antidiabétiques oraux, y compris la metformine et/ou une sulfonylurée (patients en intention de traiter)**

	<b>BYDUREON 2 mg 1 f.p.s.</b>	<b>BYETTA 10 µg 2 f.p.j.</b>
<b>Étude BCB108 (24 semaines)</b>		
<b>N</b>	129	123
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valeur initiale moyenne	8,5	8,4
Variation moyenne entre le début et la semaine 24 <sup>φ</sup>	-1,6	-0,9
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %) <sup>φ</sup>	-0,67** (-0,94 à -0,39)	
<b>Patients (%) obtenant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	58**	30
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
Valeur initiale moyenne	9,6	9,3
Variation moyenne entre le début et la semaine 24 <sup>φ</sup>	-1,4	-0,3
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %) <sup>φ</sup>	-1,11** (-1,72 à -0,56)	
<b>Étude 2993LAR-105 (30 semaines)</b>		
<b>N</b>	148	147
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valeur initiale moyenne	8,3	8,3
Variation moyenne entre le début et la semaine 30 <sup>φ</sup>	-1,9	-1,5
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %) <sup>φ</sup>	-0,33* (-0,54 à -0,12)	
<b>Patients (%) obtenant un taux d'HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	73	57
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
Valeur initiale moyenne	9,6	9,2

Variation moyenne entre le début et la semaine 30 <sup>φ</sup>	-2,3	-1,4
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %) <sup>φ</sup>	-0,94** (-1,35 à -0,52)	

IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients dans chaque groupe de traitement, 1 f.p.s. = une fois par semaine, 2 f.p.j. = deux fois par jour. <sup>φ</sup> Les moyennes (MMC) sont ajustées selon les strates du taux d'HbA<sub>1c</sub> au départ, le traitement antihyperglycémiant de fond et la valeur initiale de la variable dépendante (s'il y a lieu), \*p < 0,05 pour le traitement versus le produit de comparaison, \*\*p < 0,01 pour le traitement versus le produit de comparaison

### BYDUREON versus l'insuline glargine une fois par jour chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par la metformine ou la metformine et une sulfonylurée

Dans l'étude GWBR (n = 456), BYDUREON a été comparé à l'insuline glargine une fois par jour durant une période de traitement de 26 semaines en mode ouvert suivie d'une période d'évaluation en mode ouvert de 130 semaines contrôlée par produit de comparaison et d'une période de suivi de 10 semaines sans traitement. Les résultats ont révélé une diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen de -1,48 % sous BYDUREON et de -1,32 % sous insuline glargine (différence moyenne [MMC] de -0,16 (p = 0,047)) entre le début et la semaine 26. Le traitement par BYDUREON a significativement réduit le poids corporel moyen entre le départ et la semaine 26 (-2,63 kg) comparativement à l'insuline glargine (+1,42 kg) et a été associé à un moins grand nombre d'épisodes d'hypoglycémie.

### **En association avec l'insuline basale**

#### BYDUREON versus placebo en traitement d'appoint à l'insuline basale seule ou en association avec la metformine

Un essai contrôlé par placebo à double insu de 28 semaines a été mené pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de BYDUREON (n = 230) versus un placebo (n = 228) en traitement d'appoint à l'insuline glargine basale à dose ajustée, avec ou sans metformine, chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'était pas bien maîtrisée.

Tous les patients ont d'abord été admis à une phase d'optimisation de la dose d'insuline de 8 semaines. Les patients recevant un traitement par sulfonyleurée ont cessé ce traitement. La dose d'insuline glargine a été ajustée selon l'algorithme INITIATE<sup>1</sup> à une glycémie cible à jeun de 4,0 à 5,5 mmol/L. Les patients ayant un taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % et ≤ 10,5 % ont ensuite été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit BYDUREON, soit un placebo. On a poursuivi l'ajustement de la dose d'insuline glargine durant la phase de traitement de l'étude. Les patients qui prenaient de la metformine au départ (≥ 1500 mg/jour) ont continué de prendre le même type et la même dose de metformine au cours de l'étude.

<sup>1</sup> Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M *et al.* Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care* 2007 Jun;30(6):1364-9.

La majorité des patients (87 %) étaient de race blanche, 10 % de race noire ou afro-américaine, 1 % d'origine asiatique, 1 % autre, < 1 % d'origine amérindienne ou autochtone d'Alaska et < 1 % d'origine des îles du Pacifique.

Le principal critère d'évaluation était la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> entre le début et la semaine 28. BYDUREON a produit une réduction significativement supérieure du taux d'HbA<sub>1c</sub> à la semaine 28 par rapport à celle observée avec le placebo (tableau 9).

**Tableau 9 Essai contrôlé par placebo de 28 semaines portant sur BYDUREON en traitement d'appoint à l'insuline glargine seule ou en association avec la metformine (patients en intention de traiter)**

	<b>BYDUREON 2 mg 1 f.p.s. + Dose ajustée d'insuline glargine</b>	<b>Placebo + Dose ajustée d'insuline glargine</b>
<b>Étude D5553C00002 (28 semaines)</b>		
<b>N</b>	230	228
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valeur initiale moyenne	8,5	8,5
Variation moyenne entre le début et la semaine 28 <sup>φ</sup>	-1,0	-0,2
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %) <sup>φ</sup>	-0,74* (-0,94; -0,54)	
<b>Patients (%) obtenant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	33*	7
<b>Poids corporel (kg)</b>		
Valeur initiale moyenne	94	94
Variation moyenne entre le début et la semaine 28 <sup>φ</sup>	-1,0	0,5
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %) <sup>φ</sup>	-1,52* (-2,19; -0,85)	

IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients dans chaque groupe de traitement, 1 f.p.s. = une fois par semaine, <sup>φ</sup> Les moyennes estimées par la méthode des moindres carrés (MMC) et les différences entre les groupes de traitement pour ce qui est de la variation entre les valeurs initiales et la semaine 28 sont établies à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) comprenant le traitement, la région, la strate du taux initial d'HbA<sub>1c</sub> (< 9,0 % ou ≥ 9,0 %), la strate d'utilisation initiale de SU (oui vs non), la semaine et les interactions par semaine selon le traitement tenant lieu de facteurs fixes et la valeur initiale comme covariable. \* p < 0,001 traitement vs produit de comparaison (ajusté pour tenir compte de la multiplicité). Les analyses excluent les mesures obtenues après un traitement de secours et après l'abandon prématuré du médicament à l'étude.

La variation entre le début et la semaine 28 de la glycémie à jeun a été de -0,6 mmol/L dans le groupe sous BYDUREON et de -0,1 mmol/L dans le groupe sous placebo.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

L'exénatide est un peptide amidé composé de 39 acides aminés dont la séquence correspond dans une proportion d'environ 50 % à celle de l'hormone incrétine GLP-1 (peptide-1 apparenté au glucagon) mammifère endogène sécrétée en réponse à l'absorption de nourriture par les cellules L de l'intestin<sup>4</sup>. Les études de pharmacologie *in vitro* ont montré que l'exénatide peut se lier au récepteur du GLP-1 humain et l'activer, augmentant ainsi la vitesse à laquelle les cellules bêta du pancréas synthétisent et sécrètent l'insuline<sup>6</sup>. Les études *in vitro* ont également démontré que l'exénatide n'est pas substantiellement dégradé par la protéase dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), ce qui explique la durée prolongée des effets pharmacologiques observée avec l'exénatide, par comparaison avec le GLP-1 non modifié.

### **Pharmacodynamie non clinique**

Les études de pharmacologie non cliniques confirment le concept selon lequel l'exénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 dont les multiples modes d'action favorisent la baisse de la glycémie et du taux d'HbA<sub>1c</sub>. L'exénatide diminue la glycémie à jeun dans les modèles animaux de diabète de type 2 (rats, souris et singes) et abaisse de façon durable le taux d'HbA<sub>1c</sub> chez le rat et la souris diabétique<sup>7</sup>. Les effets bénéfiques de l'exénatide sur la glycémie et le taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été constants, qu'il ait été administré deux fois par jour ou toutes les 4 semaines en préparation à libération prolongée chez des rats ZDF<sup>5,7</sup>. L'amélioration de l'équilibre glycémique est obtenue par la modulation tant de l'apparition du glucose dans la circulation (ralentissement de la vidange gastrique, réduction de l'apport alimentaire et inhibition de la sécrétion de concentrations anormalement élevées de glucagon) que de son élimination (amélioration de la sécrétion glucodépendante d'insuline et de la sensibilité à l'insuline et augmentation de la masse de cellules bêta). La réduction de l'apport alimentaire dans les modèles animaux de diabète de type 2 a été associée à une diminution du gain pondéral<sup>10</sup>.

### **Pharmacocinétique non clinique**

L'exénatide a été absorbé sur une longue période après l'injection sous-cutanée de BYDUREON, et on calcule que sa biodisponibilité relative par rapport à BYETTA est d'environ 63 % chez le rat et de 23 % chez le singe. Des anticorps anti-exénatide sont apparus avec le temps en cours de traitement chez le rat et le singe et ils ont influé sur les concentrations plasmatiques mesurées. L'exénatide est éliminé principalement par les reins. Des études menées chez le rat, la souris, le lapin et l'humain en vue d'évaluer la capacité de l'exénatide à traverser la barrière placentaire indiquent que le ratio mère/fœtus est faible.

### **Pharmacodynamie clinique**

BYDUREON a produit une réduction moyenne de la glycémie à jeun après 2 semaines de traitement et le plein effet a été observé à environ 9 semaines. Les résultats d'une épreuve de tolérance à un repas mixte chez des patients atteints de diabète de type 2 montrent une variation moyenne de -5,3 mmol/L de la glycémie postprandiale après 2 heures après un traitement de 14 semaines par BYDUREON.

### **Pharmacocinétique clinique**

Dans les heures qui suivent une dose sous-cutanée unique de BYDUREON, on observe une libération initiale d'exénatide suivie d'une libération graduelle à partir des microsphères, ce qui entraîne deux pics subséquents aux environs de la semaine 2 et des semaines 6 et 7. On observe une accumulation graduelle pendant les 6 à 7 premières semaines d'administration hebdomadaire, après quoi l'état d'équilibre est atteint et la  $C_{eqmoy}$  de l'exénatide est 8,6 fois plus élevée que celle observée lors de la première dose. Le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide obtenu après l'administration sous-cutanée d'une dose unique d'exénatide à 10 µg 2 f.p.j. (BYETTA) est de 28,3 L. L'exénatide est principalement éliminé par des mécanismes rénaux passifs. La clairance apparente moyenne de l'exénatide chez l'humain est de 9,1 L/h. BYDUREON n'exerce aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'acétaminophène.

### **Pharmacologie et innocuité**

Les études de pharmacologie portant sur l'innocuité ont examiné les effets de l'exénatide sur les systèmes cardiovasculaire, rénal, nerveux et endocrinien. L'exénatide a entraîné des effets hémodynamiques aigus liés à la dose, dont une augmentation de la tension artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez le rat. Ces effets ont semblé transitoires et n'ont pas été observés chez les autres espèces. L'exénatide à des concentrations nominales de 5,9 et 91,1 µM n'a pas influencé les courants des canaux hERG au niveau des cellules HEK293 transfectées de manière stable avec de l'ADN codant pour le canal hERG (N = 3/traitement). Aucune différence par rapport au véhicule n'a été décelée quant aux variations de l'électrocardiogramme ou de la fréquence cardiaque lors d'une étude de pharmacologie à doses croissantes visant à évaluer l'innocuité cardiovasculaire par télésurveillance chez des singes conscients libres de leurs mouvements (N = 3) ayant reçu des doses uniques injectées par voie sous-cutanée de 30, 300 et 1 000 µg/kg d'exénatide. L'exénatide a entraîné une natriurèse et une diurèse marquées et aiguës chez le rat, et une légère diurèse chez la souris. Aucun effet sur la fonction rénale n'a été lié à l'exénatide chez le singe.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Des études de toxicité ayant porté sur l'administration de doses uniques ont été menées chez la souris, le rat et le singe. Aucun décès ni aucun effet toxique grave n'ont été observés chez la souris, le rat ni le singe lors de l'administration de doses allant jusqu'à 1 500 µg/kg (par voie intraveineuse), 30 000 µg/kg (par voie sous-cutanée) et 5 000 µg/kg (par voie sous-cutanée), respectivement.

### **Toxicité de doses répétées**

Des études sur la toxicité ayant porté sur l'administration de doses répétées d'exénatide pour suspension injectable à libération prolongée ont été menées chez le rat et le singe. Une diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments (un effet pharmacologique connu de l'exénatide) a été observée chez le rat. Des réactions au point d'injection réversibles et liées à la dose (érythème, enflure, inflammation, épaissement et granulomes associés à la présence de microsphères) ont été observées dans les groupes ayant reçu les microsphères de placebo et



d'exénatide dans les deux espèces. Aucun effet toxique sur les organes cibles n'a été signalé chez le rat et le singe à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 9 mg/kg toutes les 2 semaines (18 semaines) ou à 1,1 mg/kg toutes les semaines (39 semaines), ce qui correspondait à des expositions générales jusqu'à 27 fois et 14 fois, respectivement, l'exposition chez l'humain observée après l'administration de la dose recommandée de 2 mg/semaine, d'après l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC).

Des études sur la toxicité ayant porté sur l'administration de doses répétées d'exénatide ont été menées chez la souris, le rat et le singe. Une diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments (un effet pharmacologique connu de l'exénatide) a été observée dans toutes les études sur la toxicité comportant l'administration de doses répétées. Aucun effet toxique sur les organes cibles n'a été signalé chez la souris, le rat ni le singe à des doses sous-cutanées respectives allant jusqu'à 760 µg/kg/jour (182 jours), 250 µg/kg/jour (91 jours) et 150 µg/kg/jour (273 jours), ce qui correspondait à des expositions générales jusqu'à 157 fois, 37 fois et 183 fois, respectivement, l'exposition chez l'humain observée après l'administration de la dose recommandée de 2 mg/semaine, d'après l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC).

### **Carcinogénèse**

Une étude de 104 semaines sur la carcinogénèse a été menée chez des rats mâles et femelles auxquels des doses d'exénatide à libération prolongée en suspension injectable de 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg (2, 9 et 26 fois, respectivement, l'exposition générale chez l'humain d'après l'ASC) ont été administrées par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs des cellules C de la thyroïde a été observée chez les mâles et les femelles. La fréquence d'adénomes des cellules C affichait une hausse statistiquement significative à toutes les doses (27 % à 31 %) chez les femelles et aux doses de 1,0 et 3,0 mg/kg (46 % et 47 %, respectivement) chez les mâles comparativement au groupe témoin (13 % chez les mâles et 7 % chez les femelles). Une hausse statistiquement significative de la fréquence des carcinomes des cellules C a été observée dans le groupe recevant une dose élevée chez les femelles (6 %), et des fréquences plus élevées de 3 %, de 7 % et de 4 % (différences non statistiquement significatives par rapport aux témoins) ont été constatées dans les groupes de mâles recevant une dose faible, modérée ou élevée comparativement au groupe témoin (0 % chez les mâles et les femelles). Une augmentation des fibromes bénins a été observée dans l'hypoderme aux points d'injection chez des mâles ayant reçu une dose de 3 mg/kg. Aucun fibrosarcome lié au traitement n'a été observé au point d'injection à quelque dose que ce soit. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la carcinogénèse était inférieure à 0,3 mg/kg (< 2 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 2 mg/semaine d'après l'ASC).

Une étude de 104 semaines sur la carcinogénèse a été menée avec l'exénatide chez des rats mâles et femelles auxquels des doses de 18, 70 ou 250 µg/kg/jour ont été administrées sous forme de bolus par injection sous-cutanée. Une augmentation apparente du nombre d'adénomes bénins des cellules C de la thyroïde a été observée chez les rates à la dose la plus élevée de 250 µg/kg/jour, correspondant à une exposition générale 37 fois celle chez l'humain recevant la dose recommandée de 2 mg/semaine, d'après l'ASC. Cette incidence accrue s'est révélée non significative sur le plan statistique une fois qu'elle a été ajustée en fonction de la survie. Aucune réponse tumorigène n'a été constatée chez les rats mâles.

Une étude de 104 semaines sur la carcinogénèse a été menée avec l'exénatide chez des souris auxquelles des doses de 18, 70 ou 250 µg/kg/jour ont été administrées sous forme de bolus par injection sous-cutanée. Aucun signe de tumeur n'a été observé aux doses allant jusqu'à 250 µg/kg/jour, correspondant à une exposition générale jusqu'à 23 fois celle observée chez l'humain recevant la dose recommandée de 2 mg/semaine, d'après l'ASC.

### **Mutagenèse**

L'exénatide et l'exénatide pour suspension injectable à libération prolongée n'ont pas entraîné d'effet mutagène ni clastogène, avec ou sans activation métabolique, lors de l'épreuve d'Ames sur la mutagenèse bactérienne ou de l'analyse des aberrations chromosomiques des cellules ovariennes de hamsters chinois. L'exénatide a donné des résultats négatifs au test *in vivo* sur des micronoyaux chez la souris.

### **Reproduction**

Lors d'études sur la fécondité menées chez la souris, des doses de 6, 68 ou 760 µg/kg/jour d'exénatide ont été administrées par voie sous-cutanée à des souris mâles 4 semaines avant et pendant la période d'accouplement, ainsi qu'à des souris femelles 2 semaines avant et pendant la période d'accouplement et jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de la gestation. Aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé à la dose de 760 µg/kg/jour, soit une exposition générale 148 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée de 2 mg/semaine, d'après l'ASC.

### **Développement**

Chez des rates gravides ayant reçu des doses sous-cutanées d'exénatide à libération prolongée en suspension injectable de 0,3, 1 ou 3 mg/kg les jours de gestation 6, 9, 12 et 15, la croissance fœtale a été réduite à toutes les doses et les fœtus ont présenté des déficits de l'ossification du squelette aux doses de 1 et de 3 mg/kg en association avec des effets maternels (diminution de l'ingestion de nourriture et du gain pondéral). Il n'y avait aucun signe de malformation. Les doses de 0,3, 1 et 3 mg/kg correspondent respectivement à une exposition générale de 3, 7 et 17 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 2 mg/semaine d'après l'ASC. Chez le rat, la dose pouvant être administrée sans effet nocif observé sur la mère et celle pouvant être administrée sans effet nocif observé sur le développement étaient inférieures à 0,3 mg/kg.


Chez les souris gravides ayant reçu des doses de 6, 68, 460 ou 760 µg/kg/jour d'exénatide par voie sous-cutanée du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation (organogénèse), un ralentissement de la croissance fœtale a été observé aux doses de  $\geq 68$  µg/kg/jour. L'administration des doses plus élevées d'exénatide (460 µg/kg/jour) a été associée à des effets sur le squelette ainsi qu'à un ralentissement de la croissance fœtale. La dose pouvant être administrée sans effet nocif observé sur le développement de la souris était de 6 µg/kg/jour (1,2 fois l'exposition chez l'humain recevant la dose recommandée de 2 mg/semaine, d'après l'ASC).

Chez les lapines gravides ayant reçu des doses de 0,2, 2, 22, 156 ou 260 µg/kg/jour d'exénatide par voie sous-cutanée du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation (organogénèse), un ralentissement de la croissance fœtale a été observé aux doses égales ou supérieures à 22 µg/kg/jour. La dose pouvant être administrée sans effet nocif observé sur le développement du lapin était de 2 µg/kg/jour (4,8 fois l'exposition chez l'humain recevant la dose recommandée de 2 mg/semaine, d'après l'ASC).

Chez les souris gravides ayant reçu des doses de 6, 68 ou 760 µg/kg/jour d'exénatide par voie sous-cutanée du 6<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 20<sup>e</sup> jour de la lactation (sevrage), un ralentissement de la croissance néonatale a été observé chez les souriceaux de la génération F1 aux doses  $\geq 68$  µg/kg/jour. Une augmentation de la mortalité périnatale et néonatale est survenue chez les souriceaux de la génération F1 à la dose de 760 µg/kg/jour. La dose pouvant être administrée sans effet nocif observé sur le développement de la souris était de 6 µg/kg/jour (1,2 fois l'exposition chez l'humain recevant la dose recommandée de 2 mg/semaine, d'après l'ASC).

## RÉFÉRENCES

1. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Kristin T, Schulteis C, Trautmann M, Porter L. DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater Improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5):1301–1310.
2. Diamant M, Gaal LV, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, Trautmann M. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 2234–43.
3. Drucker DJ, Buse JB, Kristin T, Kendal DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study (DURATION-1). *Lancet* 2008; 372:1240-50.
4. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue from *Heloderma suspectum* venom. *J Biol Chem* 1992; 267:7402-7405.
5. Gedulin, BR, Nikoulina SE, Smith PA, Gedulin G, Neilsen GL, Baron AD, Parkes DG, Young AA. Exenatide (Exendin-4) Improves Insulin Sensitivity and -Cell Mass in Insulin-Resistant Obese fa/fa Zucker Rats Independent of Glycemia and Body Weight. *Endocrinology* 2005; 146(4):2069–2076.
6. Goke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, Goke B. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagons-like peptide-1-(7-36) amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem* 1993; 268:19650-19655.
7. Parkes DG, Mace KF, Trautmann ME. Discovery and development of exenatide: the first antidiabetic agent to leverage the multiple benefits of the incretin hormone, GLP-1. *Expert Opin Drug Discov* 2013; 8(2):219-244.
8. Ridge T, Moretto T, MacConell L, Pencek R, Han J, Schulteis C, Porter L. Comparison of safety and tolerability with continuous (exenatide once weekly) or intermittent (exenatide twice daily) GLP-1 receptor agonism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(12):1097-1103. (DURATION-1; DURATION-5)
9. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, Wolka AM, Boardman MK. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). *Diabetes Care* 2012; 35:252–258.
10. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RGS, Greig NH, Egan JM. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141:1936-1941.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DU MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**  
**BYDUREON®**  
**exénatide pour suspension injectable à libération prolongée**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **BYDUREON** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BYDUREON** sont disponibles.

**Mises en garde et précautions importantes**

N'utilisez PAS **BYDUREON** si vous :

- ou un membre de votre famille avez déjà souffert d'un cancer médullaire de la **thyroïde** (CMT).
- êtes atteint d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2), une maladie caractérisée par la présence de tumeurs dans plus d'une glande.

Chez les rats, **BYDUREON** provoque un taux plus élevé de tumeurs de la thyroïde. On ignore si **BYDUREON** cause des tumeurs de la thyroïde, y compris le cancer médullaire de la thyroïde, chez l'humain.

**Pourquoi utilise-t-on BYDUREON?**

**BYDUREON**, de concert avec un régime alimentaire et de l'exercice, est utilisé pour améliorer le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les adultes atteints de diabète de type 2.

**BYDUREON** peut être utilisé :

- seul, si vous ne pouvez pas prendre de metformine,  
OU
- en association avec les médicaments ci-dessous. L'association est utilisée lorsque ces médicaments administrés seuls n'arrivent plus à maîtriser la glycémie :
  - la metformine;
  - une sulfonylurée (SU);
  - la metformine et une SU;
  - l'insuline basale;
  - ou l'insuline basale et la metformine.

### **Comment BYDUREON agit-il?**

BYDUREON aide votre organisme à libérer plus d'insuline quand votre glycémie est élevée, ce qui améliore la maîtrise de votre glycémie.

### **Quels sont les ingrédients de BYDUREON?**

Ingrédient médicamenteux : exénatide à libération prolongée

Ingrédients non médicamenteux : carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de sodium, eau pour injection, heptahydrate de phosphate dibasique de sodium, phosphate monobasique de sodium monohydraté, poly (D,L-lactide-co-glycolide), polysorbate 20, saccharose.

### **BYDUREON est offert selon ce qui suit :**

Chaque trousse contient :

- 4 stylos à dose unique
- Une aiguille additionnelle (calibre 23, 9/32 po)
- Renseignements destinés aux patients
- Mode d'emploi

Chaque stylo contient :

- 2 mg d'exénatide (sous forme de poudre blanche à blanc cassé) dans le compartiment avant du stylo-injecteur.
- Solvant dans le compartiment arrière du stylo-injecteur. Après reconstitution, la quantité administrée est de 0,65 mL.
- Une aiguille pour injection (calibre 23, 9/32 po).

### **BYDUREON ne doit pas être utilisé si :**

- vous êtes allergique à l'exénatide ou à l'un des ingrédients de ce médicament;
- vous avez une maladie rénale grave ou vous êtes sous dialyse;
- vous êtes atteint d'acidocétose diabétique (il s'agit d'une hausse du taux de cétones dans le sang ou l'urine);
- vous êtes atteint de diabète de type 1;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si BYDUREON peut avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître. Les femmes qui peuvent avoir des enfants doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception pendant le traitement par BYDUREON. Arrêtez la prise de BYDUREON au moins 3 mois avant le moment où vous prévoyez devenir enceinte;
- vous avez moins de 18 ans.

**Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre BYDUREON. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :**

- si vous prenez d'autres médicaments pour maîtriser la glycémie;
- si vous prenez un anticoagulant tel que la warfarine;
- si vous avez une fréquence cardiaque élevée (pouls rapide);
- si vous êtes atteint d'une maladie appelée bloc cardiaque;

- si vous avez une maladie cardiaque quelconque, par exemple angine de poitrine, antécédents de crise cardiaque ou troubles du rythme cardiaque;
- si vous souffrez d'une maladie grave de l'estomac (gastroparésie) ou avez de graves problèmes de digestion. BYDUREON ralentit la vidange de l'estomac, donc les aliments passent plus lentement;
- si vous présentez des vomissements, une diarrhée ou une déshydratation graves;
- si vous avez des antécédents de troubles du pancréas, de pierres dans la vésicule biliaire (calculs biliaires), d'abus d'alcool ou de taux élevés de lipides dans le sang;
- si vous avez des problèmes rénaux ou avez subi une greffe rénale;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire. On ignore si BYDUREON passe dans le lait maternel;
- si vous avez plus de 65 ans.

### **Autres mises en garde**

Lorsque vous utilisez BYDUREON avec une SU, prenez des précautions pour ne pas souffrir d'hypoglycémie pendant que vous conduisez ou faites fonctionner des machines.

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

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec BYDUREON :**

- Insuline ou SU, par exemple le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride. Le fait de prendre BYDUREON avec de l'insuline ou une SU peut rendre votre glycémie trop basse.
- Certains autres types de médicaments utilisés pour maîtriser la glycémie, y compris tous les médicaments qui contiennent de l'exénatide.
- Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque ou influent sur le rythme cardiaque.
- Autres médicaments pris par voie orale.
- Anovulant (contraceptif oral).
- Anticoagulant (warfarine).
- Médicament pour le cœur (digoxine).
- Médicament contre l'hypertension (lisinopril).
- Médicament contre le cholestérol (lovastatine).

### **Avant de vous injecter BYDUREON :**

- Obtenez une formation de votre professionnel de la santé. Utilisez BYDUREON en suivant exactement les directives de votre médecin. Ne dépassez jamais la dose prescrite.
- La première fois que vous prenez BYDUREON avec une SU, votre médecin pourrait réduire la dose de la SU.
- Si vous prenez de l'insuline et BYDUREON, vous devez les administrer en deux injections distinctes.
- Lisez et suivez le «Mode d'emploi» qui se trouve à la fin de ces Renseignements destinés aux patients et dans l'emballage du produit.

**Ne faites pas ce qui suit :**

- Ne mélangez pas BYDUREON avec d'autres médicaments.
- Ne prenez pas BYDUREON si le médicament est décoloré, s'il contient des particules solides ou s'il y a des signes de fuite. Examinez la fenêtre d'inspection. Avant de la mélanger, la solution doit être limpide.
- N'injectez pas à travers les vêtements.
- N'injectez pas dans une veine ou un muscle.
- Ne partagez pas BYDUREON avec une autre personne.
- Ne réutilisez pas et ne remplacez pas les aiguilles ou d'autres parties du stylo-injecteur.
- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments, ni de suppléments de minéraux ou de vitamines ou produits de médecine douce sans consulter votre médecin. Cela comprend les autres médicaments pour traiter le diabète.

**Si vous cessez de prendre BYDUREON :**

- Avisez votre professionnel de la santé. La concentration de BYDUREON va lentement diminuer dans votre organisme. Ses effets thérapeutiques et ses effets secondaires se poursuivront pendant environ 10 semaines une fois que vous aurez cessé de prendre le médicament.

**Comment utiliser BYDUREON :**

- À n'importe quelle heure de la journée, avec ou sans aliments.
- Suivez le «Mode d'emploi». Il vous expliquera comment préparer votre stylo, comment mélanger le médicament et comment injecter la dose.
- **Injectez BYDUREON sous la peau. C'est ce qu'on appelle une injection sous-cutanée.**

**Dose recommandée pour adultes :** 2 mg (une injection) par voie sous-cutanée une fois tous les sept jours.

**Surdose**

Une trop forte dose de BYDUREON peut causer des nausées, des vomissements ou des symptômes d'hypoglycémie.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de BYDUREON, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée**

Si vous oubliez une dose de BYDUREON, celle-ci devrait être prise dès que vous vous en souvenez, si cela se produit dans les 3 jours suivant la dose oubliée. Vous pouvez prendre la dose hebdomadaire suivante selon l'horaire habituel.

Si plus de 3 jours se sont écoulés après la dose oubliée, sautez la dose et prenez la dose hebdomadaire suivante selon l'horaire habituel. Ne prenez pas une dose supplémentaire de BYDUREON pour compenser votre dose oubliée.



**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BYDUREON?**

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant BYDUREON. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Voir aussi l’encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleur dans la région de l'estomac (abdomen), diminution de l'appétit, rots
- Réactions au point d'injection telles que bosse, rougeur, démangeaisons, ecchymoses («bleus») et/ou douleur
- Étourdissements, maux de tête, rhume, toux
- Douleurs articulaires et musculaires
- Perte de poids – Si vous êtes inquiet, consultez votre professionnel de la santé
- Éruption cutanée

**BYDUREON peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera du moment d’effectuer ces tests et interprétera les résultats.**

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang), surtout si vous prenez également une SU ou de l’insuline.</b> Vous pourriez avoir des maux de tête, de la somnolence, une sensation de faiblesse, des étourdissements, de la confusion, de la faim, de la nervosité ou des sueurs. Sensation que votre cœur bat vite.	✓		
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas) :</b> Longues périodes de douleurs dans la région de l'estomac ou de l'intestin qui			✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
peuvent être ressenties dans le dos. Vous pourriez également vomir.			
<b>Déshydratation (peut être causée par les nausées, les vomissements et/ou la diarrhée ou être due à une consommation insuffisante de liquides) :</b> Si cet effet se produit lors du traitement par BYDUREON, il pourrait causer l'apparition ou l'aggravation de troubles de la fonction rénale. Cela comprend l'insuffisance rénale.	✓		
<b>Augmentation de la fréquence cardiaque ou changements du rythme cardiaque :</b> Étourdissements, évanouissement. Sensation de battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers. Ces effets sont plus susceptibles de se produire si vous souffrez d'une maladie cardiaque, prenez certains autres médicaments ou avez plus de 65 ans.		✓	
<b>Réactions au point d'injection :</b> Enflure, dureté, démangeaisons, rougeur, taches sombres ou ecchymoses («bleus»). Peut s'accompagner ou non de bosses sous la peau. Il peut y avoir une douleur intense, du pus ou une plaie ouverte, de la fièvre et de la fatigue. Une intervention chirurgicale pourrait être nécessaire.	✓		
<b>RARE</b>			

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<p><b>Œdème de Quincke ou réactions allergiques graves, incluant l'anaphylaxie :</b>  Éruption cutanée grave, urticaire ou démangeaisons. Enflure soudaine du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. Difficulté à respirer ou à avaler. Évanouissement et rythme cardiaque très rapide.</p>			✓
<p><b>Troubles des reins :</b> Nausées, vomissements, diarrhée. Crampes musculaires. Enflure des jambes, des chevilles, des pieds, du visage et/ou des mains. Essoufflement dû à un excès de liquide dans les poumons. Besoin plus fréquent d'uriner ou quantité d'urine plus importante qu'à l'habitude avec urine pâle, ou besoin moins fréquent d'uriner ou quantité d'urine moins importante qu'à l'habitude avec urine foncée.</p>			✓
<p><b>Cancer de la thyroïde :</b> Bosse ou enflure dans le cou, enrouement ou difficulté à avaler.</p>		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<p><b>Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) :</b>  Saignements ou ecchymoses («bleus») plus facilement que la normale.</p>			✓

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mds/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

#### **Conservation**

- Conservez BYDUREON dans la boîte d'origine au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Protégez de la lumière. Ne congelez pas. Jetez toute quantité de BYDUREON qui a été congelée.
- BYDUREON peut être conservé à température ambiante sans dépasser 30 °C pendant une période allant jusqu'à 4 semaines au besoin.
- N'utilisez pas BYDUREON après la date de péremption imprimée sur l'emballage du produit (boîte et stylo-injecteur).
- Jetez le stylo BYDUREON, l'aiguille toujours en place, dans un contenant résistant à la perforation.
- Ne remplacez pas le capuchon de l'aiguille ou ne réutilisez pas l'aiguille.
- Gardez BYDUREON, les aiguilles et tout autre médicament hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux domestiques.

#### **Pour en savoir plus sur BYDUREON :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale actuelle de la monographie, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients et le mode d'emploi actuels. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site Web de la compagnie ([www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)), ou encore en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au : Des questions ou préoccupations? 1-800-461-3787

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

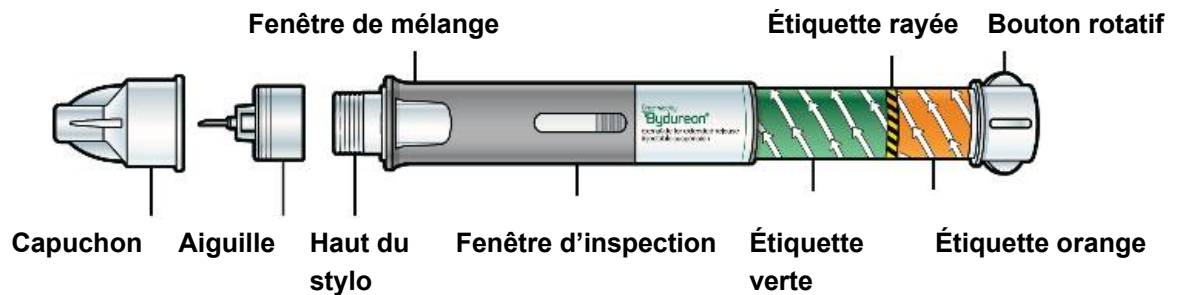
BYDUREON<sup>®</sup> est une marque déposée d'Amylin Pharmaceuticals LLC et le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2015 – 2020

Dernière révision : 20 janvier 2020

## Instructions – Lire attentivement

### Mode d'emploi de BYDUREON® (exénatide pour suspension injectable à libération prolongée)



Avant votre première utilisation de BYDUREON, un professionnel de la santé vous fournira des directives d'emploi.

**Lisez ces instructions avant de commencer à utiliser BYDUREON** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements. Ce document ne remplace pas une conversation avec votre professionnel de la santé au sujet de votre maladie ou de votre traitement. L'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée aux personnes non voyantes ou qui ne voient pas suffisamment bien, à moins qu'elles puissent compter sur l'aide d'une personne qualifiée.

## Étape 1 : Préparez votre stylo

**Laissez votre stylo se réchauffer.** Sortez un stylo du réfrigérateur et laissez-le reposer à température ambiante pendant au moins 15 minutes.

N'utilisez **PAS** le stylo après la date de péremption.

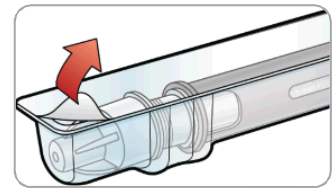
N'oubliez pas de vous laver les mains pendant que le stylo se réchauffe.

**ATTENDRE**

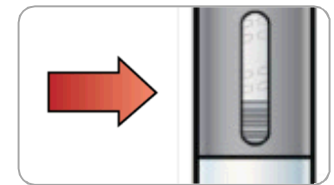


**Ouvrez le plateau** en tirant sur la languette. Puis, sortez le stylo et l'aiguille.

N'utilisez **PAS** le stylo ou l'aiguille s'il y a une pièce brisée ou manquante.



**Vérifiez le liquide** à l'intérieur de la fenêtre d'inspection. Le liquide devrait être limpide et exempt de particules. La présence de bulles est normale.

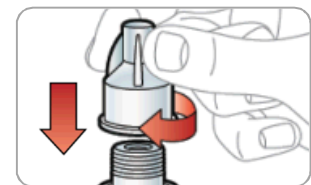


**Détachez complètement l'étiquette** du capuchon de l'aiguille.



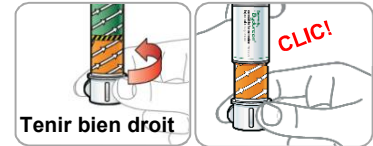
**Fixez l'aiguille au stylo** en la poussant puis en la vissant sur le haut du stylo jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.

N'enlevez **PAS** le capuchon de l'aiguille tout de suite.



## Étape 2 : Mélangez votre dose

**Combinez les composantes du médicament.** En tenant le stylo bien droit vers le haut, tournez le bouton rotatif **lentement**. **ARRÊTEZ** lorsque vous entendez le déclic et que l'étiquette verte disparaît.



**Frappez fermement le stylo pour mélanger.** Tenez le stylo par l'extrémité portant l'étiquette orange et **frappez-le fermement contre la paume de la main**.

**SANS** tourner le bouton rotatif, **FAITES TOURNER** le stylo de temps à autre pendant l'opération. Vous pourriez devoir frapper le stylo 80 fois ou plus.



**Vérifiez le mélange.** Tenez le stylo droit devant la lumière et regardez des deux côtés de la fenêtre de mélange. La solution ne doit comporter **AUCUN GRUMEAU** et doit être uniformément opaque.

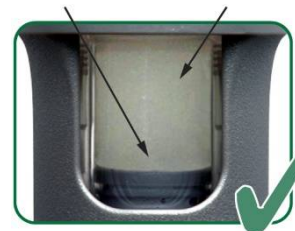
### **Pas bien mélangé**

Grumeaux, solution non uniforme



### **Bien mélangé**

**AUCUN** grumeau, solution uniformément opaque



**Pour que la dose soit complète, le médicament doit être bien mélangé.**

**S'il n'est pas bien mélangé, frappez plus longtemps et plus fermement.**

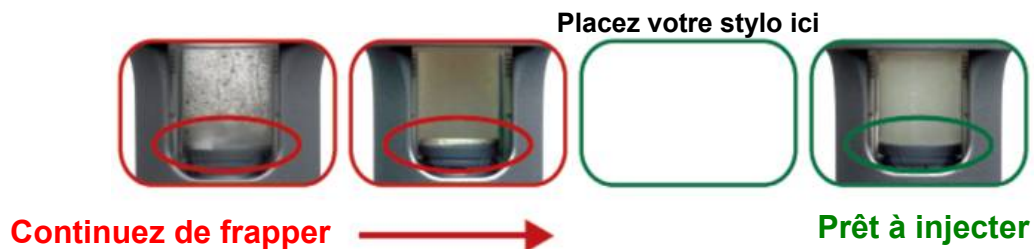




**NE procédez PAS à l'injection  
avant que le médicament soit bien  
mélangé.**

Pour que la dose soit complète, le médicament doit être bien mélangé.  
S'il n'est pas bien mélangé, frappez plus longtemps et plus fermement.

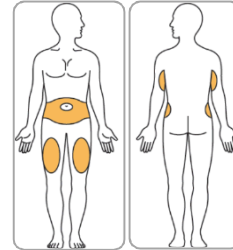
**Comparez les deux côtés de la fenêtre de mélange aux photos ci-dessous en tenant le stylo contre la page. Examinez bien la surface du bas. Si vous **ne voyez pas de grumeaux**, vous êtes prêt à injecter.**



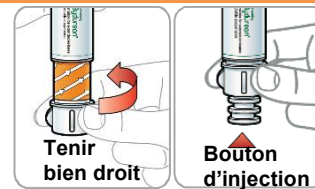
### Étape 3 : Procédez à l'injection

**IMPORTANT** Une fois que le médicament est bien mélangé, vous devez injecter la dose immédiatement. Vous ne pouvez pas la conserver pour l'utiliser plus tard.

Choisissez votre point d'injection dans l'abdomen, la cuisse ou l'arrière du bras. Chaque semaine, vous pouvez utiliser la même partie du corps, mais choisissez un point d'injection différent dans cette partie. Nettoyez délicatement la région avec de l'eau et du savon ou un tampon imbibé d'alcool.



Tournez le bouton rotatif pour libérer le bouton d'injection. En tenant le stylo bien droit, tournez le bouton rotatif jusqu'à ce que l'étiquette orange disparaisse et que le bouton d'injection soit libéré. N'enfoncez PAS tout de suite le bouton d'injection.

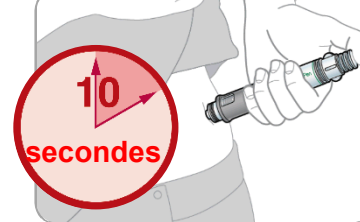


Retirez le capuchon de l'aiguille en le tirant d'un seul coup. NE le tournez PAS. Il se peut que vous voyiez quelques gouttes de liquide sur l'aiguille ou sur le capuchon.



Injectez le médicament. N'injectez PAS à travers vos vêtements. Soulevez ou enlevez vos vêtements. Insérez l'aiguille dans la peau. Enfoncez le bouton d'injection avec votre pouce jusqu'à ce que vous entendiez un déclic. Maintenez le bouton enfoncé pendant 10 secondes pour vous assurer de recevoir la dose complète.

**ENFONCER ET MAINTENIR**



Jetez votre stylo de façon appropriée, avec l'aiguille en place, dans un contenant résistant à la perforation. N'essayez PAS de replacer le capuchon de l'aiguille ni de réutiliser l'aiguille.



## Foire aux questions

### **1. Comment puis-je m'assurer que le médicament est bien mélangé?**

Le médicament est bien mélangé lorsque la solution semble opaque des deux côtés de la fenêtre. Aucun grumeau ne devrait être visible dans le liquide. Il serait peut-être utile de tenir le stylo devant la lumière pour voir dans la fenêtre. Si vous voyez des grumeaux, quelle que soit leur taille, continuez de frapper le stylo fermement contre la paume de la main jusqu'à ce que le produit soit mélangé.

### **2. J'ai de la difficulté à mélanger ma dose. Que dois-je faire?**

Avant de préparer votre dose, n'oubliez pas de laisser le médicament hors du réfrigérateur pendant au moins 15 minutes. Le stylo pourra ainsi se réchauffer jusqu'à la température ambiante. Il sera plus facile de mélanger le médicament si le stylo est à la température ambiante.

Assurez-vous de tenir le stylo par l'extrémité portant l'étiquette orange et le bouton rotatif. Vous aurez ainsi une meilleure prise sur le stylo et pourrez le frapper plus fermement contre votre paume.

Il peut également être utile de frapper la fenêtre de mélange des deux côtés de votre paume. Si vous voyez des grumeaux, continuez de frapper.

### **3. Combien de temps puis-je attendre avant d'effectuer l'injection une fois que le médicament est mélangé?**

Vous devez injecter la dose de BYDUREON juste après avoir mélangé le médicament. Si vous n'injectez pas

BYDUREON immédiatement, il pourrait se former de petits grumeaux dans le stylo et vous n'obtiendrez pas la 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. BYDUREON est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). Les bulles d'air ne sont pas dangereuses et ne modifieront pas votre dose avec ce type d'injection.

### **5. Que dois-je faire si je ne peux pas enfoncer complètement le bouton d'injection au moment de l'injection?**

Vérifiez que vous avez vissé l'aiguille du stylo jusqu'au bout. Vérifiez également que vous avez tourné le bouton rotatif jusqu'à ce qu'il ne puisse plus aller plus loin, que l'étiquette orange ait disparu et que le bouton d'injection ait apparü.

S'il demeure impossible d'enfoncer le bouton d'injection, l'aiguille pourrait être obstruée. Retirez l'aiguille de votre peau et remplacez-la par l'aiguille de rechange qui se trouve dans la boîte. Revoyez la manière de fixer l'aiguille. Ensuite, choisissez un point d'injection différent et effectuez l'injection.

Si vous n'arrivez toujours pas à enfoncer complètement le bouton, retirez l'aiguille de votre peau. Utilisez un contenant résistant à la perforation pour jeter le stylo en laissant l'aiguille en place.

**6. Comment puis-je m'assurer d'avoir injecté la dose complète?**

Pour être certain d'obtenir la dose complète, enfoncez le bouton d'injection avec votre pouce jusqu'à ce que vous entendiez un déclic. Après le déclic, laissez l'aiguille dans votre peau pendant 10 secondes. Cela donnera suffisamment de temps pour que tout le médicament passe du stylo à votre peau.

**7. Comment faut-il jeter BYDUREON?**

Soyez prudent lorsque vous jetez le stylo après l'avoir utilisé. Ne jetez pas vos stylos préremplis utilisés dans vos ordures ménagères ou votre bac de recyclage.

- Placez le stylo dans un contenant fermé, résistant à la perforation et destiné aux objets pointus et tranchants (par exemple un contenant pour objets présentant un risque biologique).
- Ne recyclez pas le contenant pour objets pointus et tranchants une fois qu'il est rempli.
- Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les options offertes dans votre région pour jeter de manière appropriée le contenant pour objets pointus et tranchants.
- Les consignes relatives à la manipulation et à l'élimination du stylo n'ont pas pour but de remplacer les politiques locales ou celles de l'établissement, ni les directives du professionnel de la santé.

Gardez toujours vos contenants pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants et des animaux.

**Pour vous assurer de recevoir la dose complète, suivez ces consignes :**

- **SORTEZ** le stylo du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection. Une fois que le stylo sera réchauffé, le médicament sera plus facile à mélanger.
- **MAINTENEZ** le stylo dans la bonne position tout au long de l'injection.
- **N'INJECTEZ PAS** le médicament à moins qu'il soit bien mélangé et sans grumeaux. (Le liquide doit être opaque).
- **NE RETIREZ PAS** l'aiguille du point d'injection avant qu'il se soit écoulé 10 secondes après le déclic.
- **Des questions ou préoccupations? 1-800-461-3787**

BYDUREON® est une marque déposée d'Amylin Pharmaceuticals LLC et le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2015 – 2020

AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

