

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.

Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.

L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiants.

Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir *Insuffisants rénaux*). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 5.2). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.

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

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.

Un apprentissage adéquat est recommandé pour les personnes autres que professionnels de santé administrant le produit. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

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

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.

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

Maladie gastro-intestinale sévère

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

Pancréatite aiguë

Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON et tout autre médicament potentiellement suspect doivent être arrêtés. Une fois le diagnostic de pancréatite établi, le traitement par BYDUREON ne doit pas être repris.

Association de médicaments

L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des essais cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un

sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.

Perte de poids rapide

Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères.

Interaction avec la warfarine

Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 4.5).

Arrêt de traitement

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

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

Les résultats d'une étude utilisant le paracétamol comme marqueur de la vidange gastrique suggèrent que l'effet de BYDUREON en tant que ralentisseur de la vidange gastrique est mineur et qu'il n'est pas attendu que cet effet entraîne des réductions cliniquement significatives du taux et de l'étendue de l'absorption de traitements oraux administrés en association. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les médicaments sensibles à une vidange gastrique retardée. Lorsque 1 000 mg de paracétamol en comprimés ont été administrés, avec ou sans repas, après 14 semaines de traitement par BYDUREON, aucun changement significatif de l'ASC du paracétamol n'a été observé par rapport à la période contrôle. La C_{\max} du paracétamol diminuait de 16 % (à jeun) et de 5 % (post-prandial) et le t_{\max} était augmenté approximativement d'1 heure à 1,4 heure (à jeun) et 1,3 heure (post-prandial) au cours de la période contrôle.

Sulfamides hypoglycémiant

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

Les études d'interaction suivantes ont été conduites en utilisant 10 µg d'exénatide deux fois par jour mais pas exénatide une fois par semaine :

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

Inhibiteurs de la Hydroxy Méthyl Glutaryl-Coenzyme A réductase

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

Warfarine

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

Digoxine et lisinopril

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

Ethinyl estradiol et lévonorgestrel

L'administration d'une association de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinyl estradiol et 150 µg de lévonorgestrel) une heure avant exénatide deux fois par jour ne modifie pas l'ASC, la C_{max} et la C_{min} de l'éthinyl estradiol et du lévonorgestrel. L'administration du contraceptif oral 35 min après l'exénatide ne modifie pas l'ASC mais induit une diminution de la C_{max} de l'éthinyl estradiol de 45 % et de la C_{max} du lévonorgestrel de 27-41 % ainsi qu'un retard de la t_{max} de 2-4 h du fait du ralentissement de la vidange gastrique. La significativité clinique de la diminution de la C_{max} est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fécondité

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Lorsque BYDUREON est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.

Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 4.4).

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON ayant une incidence $\geq 1\%$ sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Les données source comprennent deux études contrôlées *versus* placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), à l'insuline glargine (une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.

Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence $\geq 1\%$ sont listés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables de BYDUREON ayant une incidence $\geq 1\%$ dans les essais cliniques. n=592 au total, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n=135)

Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) ¹	Diminution de l'appétit ¹
Affections du système nerveux	
	Sensation vertigineuse ¹
	Céphalées ¹
Affections gastro-intestinales	
Constipation	Distension abdominale
Diarrhée ¹	Douleur abdominale ¹
Nausées ¹	Dyspepsie ¹
Vomissements ¹	Eructation
	Flatulence ¹
	Reflux gastro-oesophagien ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Prurit au site d'injection	Fatigue ¹
	Erythème au site d'injection
	Eruption au site d'injection
	Somnolence

¹La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.

Tableau 2 : Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence $\geq 1\%$ sont listés ci-dessous :

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire			
			Réaction anaphylactique ²
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
		Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées ²	
Affections du système nerveux			
	Dysgueusie ²		
Affections gastro-intestinales			
	Pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4) ^{1,3}		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Hyperhidrose ¹		Rash maculaire ou papulaire ²	
		Prurit, et/ou urticaire ²	
		Angioedème ²	
		Alopécie ²	
Affections du rein et des voies urinaires			
		Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, dysfonctionnement rénal, augmentation de la créatinine sérique ² (voir rubrique 4.4).	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie ¹			
Nervosité ¹			
Investigations			
		Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, quelques cas rapportés associés à des saignements (voir rubrique 4.4). ²	

¹ Taux basé sur les données issues des essais cliniques avec exénatide deux fois par jour.

² Taux basé sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour.

³ Les effets indésirables étaient peu fréquents dans tous les groupes de traitement.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie

L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % *versus* 2,2 %) (voir rubrique 4.4). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.

Nausées

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

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

Réactions au site d'injection

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

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

Immunogénicité

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

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

Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les essais cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à

BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.

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

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

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

Perte de poids rapide

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

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

L'exénatide ralentit la vidange gastrique diminuant ainsi le taux d'absorption intestinal du glucose. Une diminution de la prise alimentaire due à une diminution de l'appétit et à une augmentation de la satiété a été montrée lors de l'administration d'exénatide.

Effets pharmacodynamiques

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

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

Efficacité clinique

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

Contrôle glycémique

Dans deux études, BYDUREON 2 mg hebdomadaire a été comparé à exénatide 5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines suivi d'exénatide 10 µg deux fois par jour. Une des études durait 24 semaines (n= 252) et l'autre étude durait 30 semaines (n=295), suivies d'une période d'extension en ouvert au cours de laquelle tous les patients étaient traités par BYDUREON 2 mg hebdomadaire pour une période supplémentaire de 22 semaines (n=243). Dans ces études, les baisses d'HbA_{1c} étaient manifestes dans les deux groupes de traitement dès la première mesure de l'HbA_{1c} après traitement (semaines 4 ou 6).

BYDUREON a conduit à une réduction statistiquement significative de l'HbA_{1c} comparé aux patients recevant exénatide deux fois par jour (Tableau 3).

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

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

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

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

Tableau 3. Résultats de deux essais cliniques avec BYDUREON *versus* exénatide deux fois par jour associés à un régime alimentaire et une activité physique seuls, à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine et/ou une thiazolidinedione (patients en intention de traiter).

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

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

Une étude d'une durée de 26 semaines, au cours de laquelle BYDUREON 2 mg a été comparé à l'insuline glargine QD, a été conduite. BYDUREON a démontré une variation de l'HbA_{1c} supérieure comparé à l'insuline glargine.

Comparé au traitement par insuline glargine, le traitement par BYDUREON a diminué significativement le poids corporel moyen et était associé à moins d'épisodes hypoglycémiques (Tableau 4).

Tableau 4. Résultats d'une étude de 26 semaines de BYDUREON *versus* insuline glargine en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant (patients en intention de traiter).

	BYDUREON 2 mg	Insuline Glargine¹
N	233	223
Taux d'HbA_{1c} moyen (%)		
A l'inclusion	8,3	8,3
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Variation de la glycémie à jeun (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Poids corporel moyen (kg)		
A l'inclusion	91	91
Variation depuis l'inclusion (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre les traitements (95 % IC)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

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

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

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

BYDUREON a démontré des réductions du poids significativement plus importantes comparé à la sitagliptine. Les patients traités par pioglitazone ont pris du poids (Tableau 5).

Tableau 5. Résultats d'une étude de 26 semaines de BYDUREON *versus* sitagliptine et *versus* pioglitazone en association à la metformine (patients en intention de traiter).

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

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

Poids corporel

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

Le pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids associée à une diminution de l'HbA_{1c} est compris entre 70 et 79 % (le pourcentage de patients ayant présenté une diminution de l'HbA_{1c} est compris entre 88 et 96 %).

Glucose plasmatique/sérique

Le traitement avec BYDUREON a conduit à des diminutions significatives de la glycémie plasmatique/sérique à jeun, ces diminutions ont été observées dès 4 semaines. De plus, des diminutions des concentrations postprandiales ont également été observées. L'amélioration des glycémies à jeun était durable pendant 52 semaines.

Fonction bêta-cellulaire

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

Pression artérielle

Une diminution de la pression artérielle systolique a été observée au cours des études avec BYDUREON (de -2,9 mmHg à -4,7 mmHg). Dans l'étude comparative avec exénatide deux fois par jour sur 30 semaines, BYDUREON et exénatide deux fois par jour ont diminué significativement la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale (4,7±1,1 mmHg et 3,4±1,1 mmHg

respectivement), la différence entre les groupes de traitement n'était pas significative. Des améliorations de la pression artérielle étaient maintenues sur 52 semaines.

Lipides à jeun

BYDUREON n'a pas montré d'effets indésirables sur les paramètres lipidiques.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Après administration hebdomadaire de 2 mg de BYDUREON, les concentrations moyennes d'exénatide dépassaient les concentrations moyennes efficaces (~ 50 pg/ml) en 2 semaines avec une augmentation graduelle de la concentration plasmatique moyenne d'exénatide pendant plus de 6 à 7 semaines. Par la suite, des concentrations d'exénatide d'approximativement 300 pg/ml ont été maintenues, indiquant que l'état d'équilibre était atteint. Les concentrations d'exénatide à l'état d'équilibre étaient maintenues pendant l'intervalle d'une semaine entre les doses avec une fluctuation minimale en pic et en creux à partir de cette concentration thérapeutique moyenne.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

Des études précliniques ont montré que l'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. La clairance apparente moyenne de l'exénatide est de 9 l/h. Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose. Approximativement 10 semaines après l'arrêt du traitement par BYDUREON, les concentrations moyennes plasmatiques d'exénatide ont diminué sous des concentrations minimales détectables.

Populations particulières

Patients avec une insuffisance rénale

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

Patients avec une insuffisance hépatique

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

Sexe, race et poids

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

Patients âgés

Les données chez les patients âgés sont limitées, mais suggèrent que jusqu'à environ 75 ans, il n'y a pas de modifications importantes de l'exposition à l'exénatide.

Dans une étude de pharmacocinétique avec exénatide deux fois par jour chez des patients ayant un diabète de type 2, l'administration d'exénatide (10 µg) a entraîné une augmentation moyenne de l'ASC de l'exénatide de 36 % chez 15 sujets âgés de 75 à 85 ans, par rapport à 15 sujets de 45 à 65 ans. Cette augmentation est susceptible d'être liée à une fonction rénale diminuée dans le groupe le plus âgé (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Lors d'une étude de pharmacocinétique en dose unique réalisée chez 13 patients avec un diabète de type 2 âgés de 12 à 16 ans, l'administration de l'exénatide (5 µg) s'est traduite par une ASC et une C_{max} légèrement plus basses (de 16 % pour l'ASC et de 25 % pour la C_{max}) que celles observées chez l'adulte. Aucune étude de pharmacocinétique avec BYDUREON n'a été conduite dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

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

Solvant

carmellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
phosphate de sodium monobasique, monohydraté
phosphate de sodium dibasique, heptahydraté
eau pour injection

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution

La suspension doit être injectée immédiatement

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

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

Conditionnement de 4 kits unidose et un emballage multiple de 3 x 4 kits unidose. Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

BYDUREON ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

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

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

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex

UB8 1DH
Royaume-Uni

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

EU/1/11/696/001-002

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

17 juin 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.Kg
Teichweg 3
35396 Giessen
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 15 révision 14 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI de 4 kits unidose****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

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

saccharose

Solvant

carmellose sodique

chlorure de sodium

polysorbate 20

phosphate de sodium monobasique, monohydraté

phosphate de sodium dibasique, heptahydraté

eau pour injections

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Chaque boîte contient 4 kits unidose :

1 kit unidose contient :

1 flacon de 2 mg d'exénatide

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

1 adaptateur au flacon

2 aiguilles pour injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

Voie sous-cutanée.

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

Une fois par semaine.

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

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

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

Si l'emballage est ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

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

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

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

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Royaume-Uni

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

EU/1/11/696/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BYDUREON

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETUI de 3 x (4 kits unidose) – sans cadre bleu

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

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

Solvant

carcellose sodique
chlorure de sodium
polysorbate 20
phosphate de sodium monobasique, monohydraté
phosphate de sodium dibasique, heptahydraté
eau pour injections

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.
Elément d'un emballage multiple de 3 x (4 kits unidose). Ne pas vendre séparément.
Chaque boîte contient 4 kits unidose :
1 kit unidose contient :
1 flacon de 2 mg d'exénatide
1 seringue pré-remplie de 0,65 ml de solvant
1 adaptateur au flacon
2 aiguilles pour injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice et le manuel d'utilisation avant utilisation.
Voie sous-cutanée.
BYDUREON doit être injecté immédiatement après mise en suspension de la poudre dans le solvant.
Une fois par semaine

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

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

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

Si l'emballage est ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

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

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

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

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Royaume-Uni

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

EU/1/11/696/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BYDUREON

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour emballage multiple de 3 x (4 kits unidose) – comprenant le cadre bleu

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre

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

saccharose

Solvant

carmellose sodique

chlorure de sodium

polysorbate 20

phosphate de sodium monobasique, monohydraté

phosphate de sodium dibasique, heptahydraté

eau pour injections

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.
Emballage multiple de 3 x (4 kits unidose). Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

Voie sous-cutanée.

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

Une fois par semaine.

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

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

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

Si l'emballage est ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

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

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

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

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Royaume-Uni

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

EU/1/11/696/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BYDUREON

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

ETIQUETTE DE FLACON

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

BYDUREON 2 mg poudre pour injection
exénatide
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 mg

6. AUTRES

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

ETIQUETTE DU SOLVANT

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

Solvant pour BYDUREON

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,65 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

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

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que BYDUREON et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BYDUREON
3. Comment utiliser BYDUREON
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver BYDUREON
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE BYDUREON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

BYDUREON est un médicament injectable utilisé pour améliorer la glycémie (taux de sucres dans le sang) des patients adultes ayant un diabète de type 2.

BYDUREON doit être utilisé en association avec les médicaments du diabète suivants : la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et une thiazolidinedione. Votre médecin vous a prescrit BYDUREON en plus de ces autres traitements afin d'améliorer votre glycémie. Continuez à suivre cependant votre régime alimentaire et votre programme d'activité physique.

Vous avez un diabète parce que votre organisme ne produit plus suffisamment d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang ou parce que votre organisme n'est plus capable d'utiliser correctement cette insuline. BYDUREON aide votre organisme à augmenter la production d'insuline lorsque votre glycémie est élevée.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER BYDUREON

N'utilisez jamais BYDUREON

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'exénatide ou à l'un des autres composants contenus dans BYDUREON, décrits en rubrique 6.

Faites attention avec BYDUREON

- Lorsque BYDUREON est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, un épisode d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut survenir. Testez régulièrement votre taux de glucose sanguin. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez un doute sur le fait que vous prenez ou non un sulfamide hypoglycémiant.
- BYDUREON ne doit pas être utilisé si vous avez un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.
- BYDUREON doit être injecté uniquement sous la peau, et ne doit pas être injecté dans une veine ou un muscle.

- Si vous avez des graves problèmes de vidange d'estomac (incluant gastroparésie) ou des difficultés à digérer, l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée. En effet, BYDUREON ralentissant la vidange de l'estomac, les aliments y restent plus longtemps.
- Parlez-en à votre médecin si vous avez déjà eu une pancréatite (voir rubrique 4).
- Si vous perdez du poids trop rapidement (plus d'1,5 kg par semaine) parlez-en à votre médecin car cela peut vous être néfaste.
- Chez les patients ayant des problèmes rénaux, l'expérience de BYDUREON est limitée. Si vous avez une maladie rénale grave ou si vous êtes sous dialyse, l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.
- Chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, l'expérience de BYDUREON est limitée. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris la warfarine et y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

L'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée avec l'insuline ou d'autres médicaments agissant comme BYDUREON utilisés dans le traitement du diabète de type 2 (par exemple : liraglutide et BYETTA [exénatide deux fois par jour]).

Aliments et boissons

Prenez BYDUREON à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

Grossesse et allaitement

Les femmes en âge d'être enceinte doivent utiliser une contraception pendant le traitement par BYDUREON. Les éventuels effets néfastes de BYDUREON sur le fœtus ne sont pas connus. BYDUREON ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et pendant au moins 3 mois avant une grossesse. En cas de désir, de suspicion ou de grossesse débutante, prévenez votre médecin.

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

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Informations importantes concernant certains composants de BYDUREON

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

3. COMMENT UTILISER BYDUREON

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin, votre infirmier ou votre pharmacien.

BYDUREON 2 mg doit être injecté une fois par semaine, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

BYDUREON doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée) dans la cuisse, au niveau de l'estomac (abdomen) ou dans l'arrière du bras.

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

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

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

Votre professionnel de santé doit vous donner les instructions pour injecter correctement BYDUREON avant de l'utiliser pour la première fois.

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

BYDUREON doit être injecté immédiatement après le mélange de la poudre et du solvant.

Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection et jetez-la après chaque injection.

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

Si vous n'êtes pas sûr d'avoir pris toute la dose, ne vous injectez pas une autre dose de BYDUREON, prenez-la simplement comme prévu la semaine suivante.

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

Si vous avez utilisé une dose trop importante de BYDUREON, vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical. Une dose trop importante de BYDUREON peut entraîner des nausées, des vomissements, des étourdissements ou les symptômes révélateurs d'un épisode d'hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang) (voir rubrique 4).

Si vous oubliez d'utiliser BYDUREON

Vous pouvez choisir de faire votre injection de BYDUREON toujours le même jour de la semaine. Si vous oubliez votre injection ce jour, prenez votre injection dès que possible après l'avoir remarqué. Pour l'injection suivante, vous pourrez la faire le jour habituel de la semaine à condition que cette injection soit faite à au moins un jour d'intervalle (24 heures). Vous pouvez également changer votre jour d'injection choisi. N'effectuez pas deux injections le même jour.

Si vous arrêtez d'utiliser BYDUREON

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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

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

La fréquence des effets indésirables possibles listée ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent (survient chez au moins un patient sur 10)

fréquent (survient chez au moins un patient sur 100 et moins d'un patient sur 10)

peu fréquent (survient chez au moins un patient sur 1 000 et moins d'un patient sur 100)

rare (survient chez au moins un patient sur 10 000 et moins d'un patient sur 1 000)

très rare (survient chez moins d'un patient sur 10 000)

indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)

Des réactions allergiques graves (réactions anaphylactiques) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant un produit contenant le même principe actif que BYDUREON.

Consultez votre médecin immédiatement si vous ressentez un des symptômes suivants :

- Gonflement du visage, de la langue ou de la gorge
- Difficultés à avaler
- Urticaire et difficultés à respirer

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rarement rapportés chez des patients recevant un produit contenant le même principe actif que BYDUREON. Une pancréatite peut être une affection médicale grave, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

- Parlez-en à votre médecin si vous avez eu une pancréatite, des calculs biliaires, si vous avez été alcoolique ou si vous avez eu des taux de triglycérides très élevés. Que vous preniez BYDUREON ou non, ces affections médicales peuvent augmenter le risque que vous soyez atteint d'une pancréatite, ou d'en être atteint une nouvelle fois.
- Appelez votre médecin si vous ressentez des douleurs **importantes et persistantes** au niveau de l'estomac, avec ou sans vomissements, parce que vous pouvez être atteint d'une pancréatite.

Effets indésirables très fréquents avec BYDUREON :

- nausées (les nausées sont plus fréquentes lorsqu'il s'agit de la première utilisation de BYDUREON mais diminuent avec le temps chez la plupart des patients)
- vomissements
- diarrhées ou constipation
- réactions au site d'injection

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

- Hypoglycémie

Lorsque BYDUREON est utilisé en association avec un médicament contenant un **sulfamide hypoglycémiant**, des épisodes d'hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang) d'intensité généralement légère à modérée peuvent survenir. Il peut être nécessaire de diminuer la dose du sulfamide hypoglycémiant pendant que vous utilisez BYDUREON. Les signes et symptômes d'une hypoglycémie peuvent se traduire par des maux de tête, une somnolence, une faiblesse, des sensations

de vertige, une confusion, une irritabilité, une sensation de faim, des palpitations, une transpiration, et un sentiment de nervosité. Votre médecin vous dira comment traiter cet épisode d'hypoglycémie.

Effets indésirables fréquents avec BYDUREON :

- des sensations de vertige
- des maux de tête
- une fatigue
- une envie de dormir
- une douleur abdominale (au niveau du ventre)
- des ballonnements
- une indigestion
- des rots
- une flatulence (gaz)
- des brûlures d'estomac
- une diminution de l'appétit

BYDUREON peut diminuer votre appétit, la quantité de nourriture que vous mangez et votre poids. Parlez-en à votre médecin si vous perdez du poids trop rapidement (plus d'1,5 kg par semaine) car cela peut vous être néfaste.

Par ailleurs, d'**autres effets indésirables** ont été observés chez des patients utilisant un produit contenant le même principe actif que BYDUREON :

Fréquents :

- sueurs

Peu fréquents :

- un goût inhabituel dans la bouche

Rares :

- un œdème de Quincke (gonflement du visage et de la gorge)
- une allergie (rougeur, démangeaisons et gonflement rapide du cou, du visage, de la bouche ou de la gorge)
- une diminution de la fonction rénale
- une déshydratation, parfois accompagnée d'une diminution de la fonction rénale
- une chute de cheveux
- des modifications de l'INR (mesure de la coagulation du sang) ont été rapportées en association à la warfarine.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER BYDUREON

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

Ne pas utiliser BYDUREON après la date de péremption mentionnée après EXP sur l'étiquette et la boîte.

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient BYDUREON :

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

Qu'est-ce que BYDUREON et contenu de l'emballage extérieur :

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

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

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

Il est disponible en conditionnements de 4 kits unidose et de 3 boîtes de 4 kits unidose. Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Royaume-Uni

Fabricant :

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D - 35396 Giessen, Allemagne.

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

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Malta
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

MANUEL D'UTILISATION

Votre Guide Etape par Etape

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

Si vous avez des questions au sujet de l'administration de BYDUREON

- Reportez-vous aux **Questions/Réponses fréquentes**

Conseils utiles

- Prenez votre temps.
- Suivez les instructions étape par étape.
- Vous aurez besoin d'un certain temps pour réaliser toutes les étapes sans vous arrêter.
- Vous aurez probablement besoin de moins de temps une fois que vous serez habitué à vous faire les injections.

IMPORTANT :

A chaque fois que vous prenez BYDUREON, lisez et suivez attentivement chaque étape de ce manuel d'utilisation. Ne sautez pas des étapes. Lisez également la *Notice* qui se trouve dans la boîte.

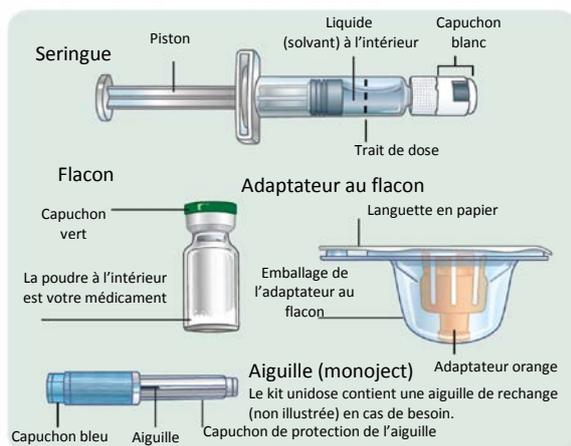
Descriptif des différents composants

- **Kit unidosé**

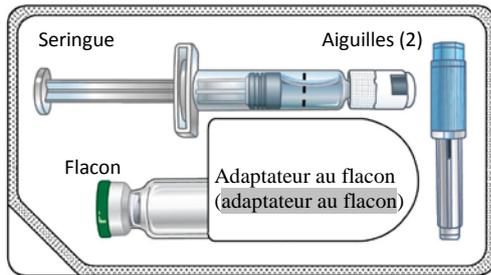


Soulevez ici pour un descriptif plus détaillé des différents composants

Gardez ce volet ouvert pour pouvoir vous y référer lorsque vous réalisez les différentes étapes.



Kit unidose



Ce que vous trouverez à l'intérieur

Pour administrer la dose complète, lisez chaque rubrique afin de réaliser toutes les étapes dans le bon ordre.

Ce guide est divisé en rubriques :

- 1 Mise en route
- 2 Assemblage des composants
- 3 Mélange du médicament et remplissage de la seringue
- 4 Injection du médicament

Questions /réponses fréquentes.

1. Mise en route

1a Prenez un kit unidose dans le réfrigérateur.

Prenez les dispositions nécessaires pour pouvoir éliminer en toute sécurité les aiguilles et seringues usagées. Ayez à disposition ce dont vous aurez besoin pour éliminer en toute sécurité les aiguilles et seringues usagées.

1b Lavez-vous les mains.

1c



Pour ouvrir, retirez l'opercule.

Retirez la seringue. Le liquide à l'intérieur de la seringue doit être limpide et ne comporter aucune particule. La présence de bulles d'air est sans importance.

Placez l'aiguille, l'emballage de l'adaptateur au flacon, le flacon et la seringue sur une surface propre et plane.



Saisissez l'aiguille et dévisser pour retirer le capuchon bleu.

Posez l'aiguille munie de son capuchon de protection. L'aiguille est maintenant préparée. Vous en aurez besoin plus tard.

Une aiguille de rechange est fournie en cas de besoin.



Saisissez le flacon.

Tapotez plusieurs fois le flacon contre une surface dure pour décoller la poudre.



À l'aide de votre pouce, retirez le capuchon vert.

Posez le flacon.

2. Assemblage des Composants



Saisissez l'emballage de l'adaptateur au flacon et retirez la languette en papier. Ne touchez pas à l'adaptateur orange qui se trouve à l'intérieur.



Tenez l'emballage de l'adaptateur au flacon.

De l'autre main, tenez le flacon.



Enfoncez fermement le haut du flacon dans l'adaptateur orange.



Soulevez le flacon, auquel est maintenant fixé l'adaptateur orange, et sortez-le de son emballage.



Voici ce à quoi doit maintenant ressembler le flacon.

Posez-le pour plus tard.



Prenez la seringue.

De l'autre main, saisissez fermement les 2 carrés gris sur le capuchon blanc.

2g

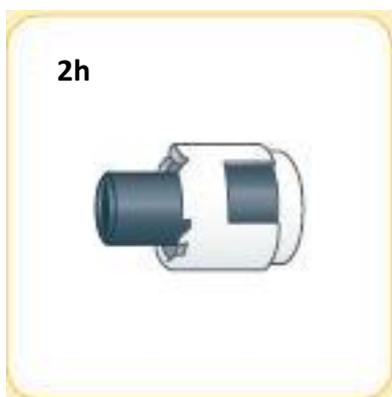


Rompez le capuchon

Veillez à ne pas enfoncer le piston.

Rompez le capuchon de la même manière que vous casseriez une brindille.

2h



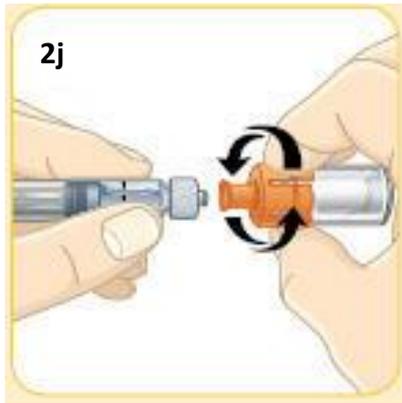
Voici ce à quoi ressemble le capuchon rompu.

Vous n'aurez plus besoin du capuchon et vous pouvez le jeter.

2i

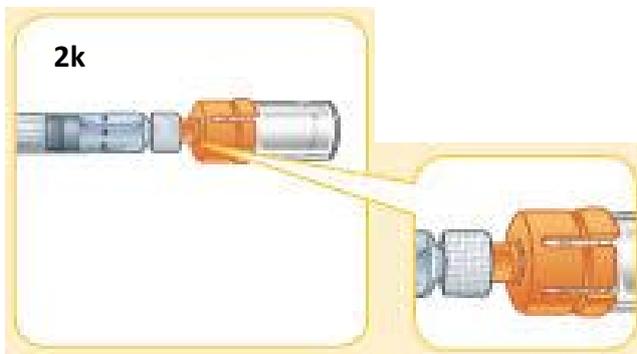


Voici ce à quoi doit maintenant ressembler la seringue.



Maintenant, saisissez le flacon auquel est fixé l'adaptateur orange.

Vissez l'adaptateur orange sur la seringue jusqu'à ce qu'il soit bien serré. Tout en vissant, veillez à tenir l'adaptateur orange. Ne serrez pas excessivement. Veillez à ne pas enfoncer le piston.



Voici ce à quoi doivent maintenant ressembler les composants, une fois assemblés.

3. Mélange du Médicament et Remplissage de la Seringue

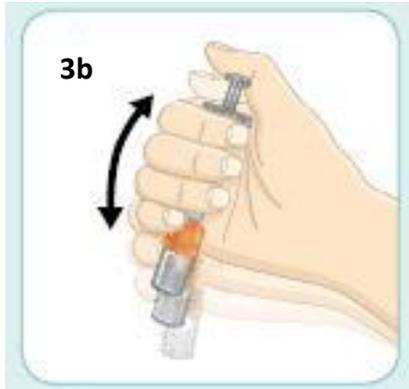
IMPORTANT :

Au cours des étapes suivantes, vous allez mélanger le médicament et remplir la seringue. Dès que vous avez mélangé le médicament, vous devez l'injecter immédiatement. **Vous ne devez pas conserver le médicament mélangé pour l'injecter ultérieurement.**



Avec votre pouce, enfoncez le piston jusqu'à ce qu'il s'arrête, puis maintenez votre pouce en place.

Le piston peut sembler remonter un peu.



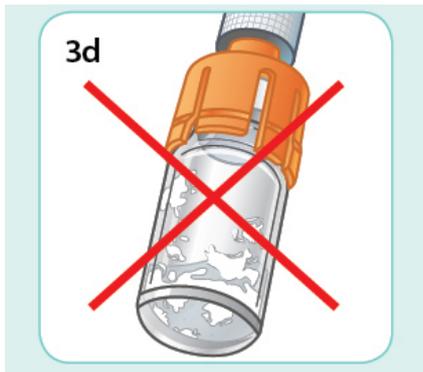
Continuez à appuyer sur le piston avec votre pouce et secouez vigoureusement. Continuez à secouer jusqu'à ce que le liquide et la poudre soient bien mélangés.

Ne craignez pas que le flacon se détache. Le connecteur orange le maintient fixé à la seringue.

Secouez vigoureusement, comme vous le feriez avec une bouteille de vinaigrette.



Lorsque le médicament est bien mélangé, il se présente sous la forme d'un liquide trouble.



Si vous voyez des amas de poudre sèche sur les parois ou au fond du flacon, le médicament n'est PAS bien mélangé.

Secouez vigoureusement une nouvelle fois pour bien mélanger.

Continuez à appuyer sur le piston avec votre pouce pendant que vous secouez.

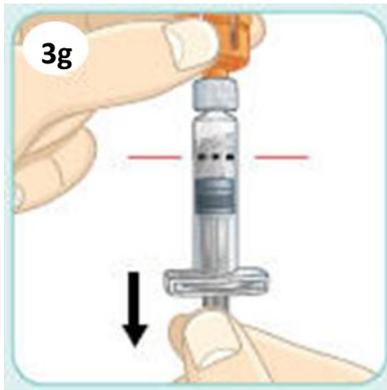


Maintenant, saisissez le flacon de manière à ce que la seringue pointe vers le haut. Continuez à appuyer sur le piston avec votre pouce jusqu'à ce qu'il s'arrête, puis maintenez-le en place.



Tapotez doucement le flacon avec l'autre main. Continuez à appuyer sur le piston avec votre pouce pour maintenir le piston en place.

Le tapotement facilite l'écoulement du médicament le long des parois du flacon. La présence de bulles d'air est sans importance.



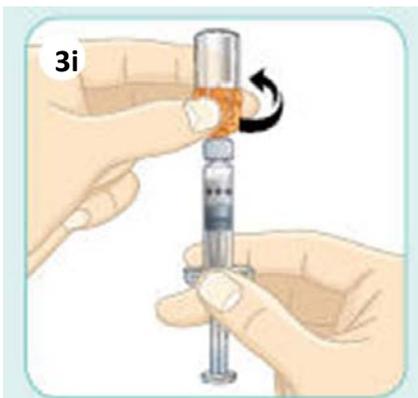
Tirez le piston vers le bas au-delà du trait de dose en pointillés noirs.

Cette étape permet d'aspirer le médicament du flacon dans la seringue. Il est possible que vous voyiez des bulles d'air. Ceci est normal.

Un peu de liquide peut rester accroché aux parois du flacon. Ceci est également normal.



D'une main, tenez le piston en place pour qu'il ne bouge pas.



De l'autre main, dévissez le connecteur orange pour le retirer.

Après avoir retiré le connecteur, veillez à ne pas enfoncer le piston.

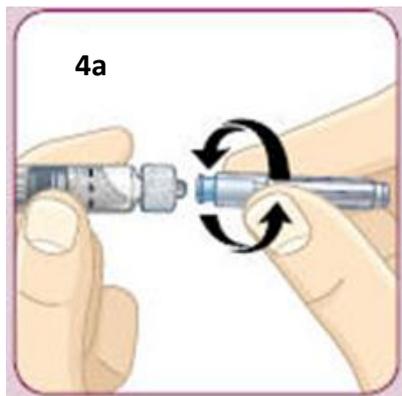


Voici ce à quoi doit maintenant ressembler la seringue.

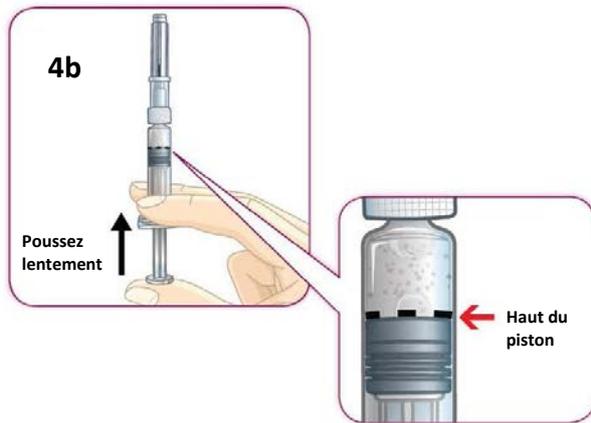
4. Injection du Médicament

IMPORTANT :

Lisez soigneusement les étapes suivantes et regardez attentivement les images.
Ceci vous aidera à administrer la dose complète de médicament.



Vissez l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit bien serrée. Ne retirez pas pour l'instant le capuchon de protection de l'aiguille.
Veillez à ne pas enfoncer le piston.



Poussez lentement le piston de manière à ce que le haut du piston soit aligné avec le trait de dose en pointillés noirs. Ensuite, retirez votre pouce du piston.

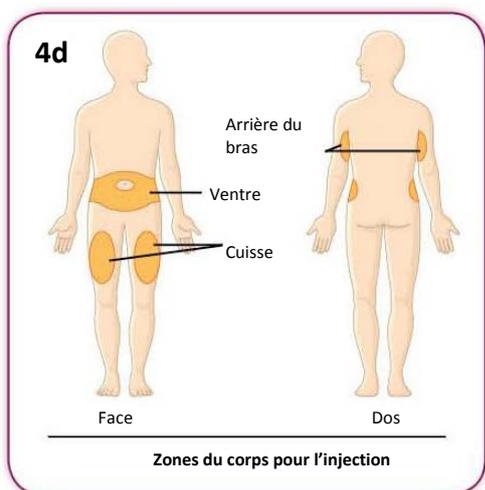
Il est important d'arrêter de pousser à ce stade, sinon vous perdrez une partie de votre médicament et ne recevrez pas la dose complète.



Le haut du piston doit rester aligné avec le trait de dose en pointillés noirs lorsque vous exécutez les étapes suivantes. Ceci vous aidera à administrer la dose complète de médicament.

IMPORTANT :

**Il est normal de voir quelques bulles d'air dans le mélange.
Les bulles d'air ne vous causeront aucun préjudice et ne modifieront pas votre dose.**

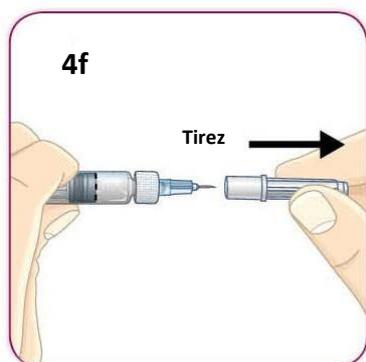


Vous pouvez injecter chaque dose du médicament dans la zone de votre ventre (abdomen), votre cuisse ou l'arrière de votre bras.

Chaque semaine, vous pouvez utiliser la même zone de votre corps. Mais veillez à choisir un site d'injection différent.



Tenez la seringue à proximité du trait de dose en pointillés noirs.



Retirez le capuchon de protection de l'aiguille en tirant droit dessus.
Ne le faites pas tourner.

Veillez à ne pas enfoncer le piston.

Lorsque vous retirez le capuchon de protection, il est possible que vous voyiez 1 ou 2 gouttes de liquide. Ceci est normal.



Veillez à utiliser la technique d'injection recommandée par votre médecin, infirmier, ou pharmacien.
Rappel : Vous devez faire votre injection de **BYDUREON** immédiatement après le mélange.

Piquez l'aiguille sous votre peau (voie sous-cutanée). Pour injecter votre dose complète, appuyez sur le piston avec votre pouce jusqu'à ce qu'il s'arrête.

Retirez l'aiguille.

Reportez vous à la notice (rubrique 3) pour savoir quoi faire si vous n'êtes pas sûr de vous être injecté une dose complète.

4h. Rebouchez l'aiguille avec le capuchon de protection. Jetez la seringue, sans retirer l'aiguille, conformément aux instructions de votre médecin, infirmier, ou pharmacien.

Il n'y a aucun composant à conserver. Chaque kit unidosé contient tout ce dont vous avez besoin pour votre administration hebdomadaire de BYDUREON.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés avec les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous pouvez éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Lorsque le moment de votre prochaine administration hebdomadaire est venu, commencez à nouveau à l'étape 1.

Questions/Réponses fréquentes

Si votre question concerne :

Quand injecter le médicament après mélange
Mélange du médicament
Bulles d'air dans la seringue
Mise en place de l'aiguille
Retrait du capuchon de protection de l'aiguille
Le piston n'est pas aligné avec le trait de dose en pointillés noirs
Impossible d'enfoncer le piston lors de l'injection

Voir la question numéro :

1
2
3
4
5
6
7

Questions/Réponses fréquentes

1. Une fois que j'ai mélangé le médicament, combien de temps puis-je attendre avant d'effectuer l'injection ?

Vous devez effectuer votre injection de **BYDUREON** immédiatement après l'avoir mélangé. Si vous n'injectez pas immédiatement **BYDUREON**, le médicament commencera à former de petits amas dans la seringue. Ces amas pourraient boucher l'aiguille lorsque vous effectuez l'injection (voir question 7).

2. Comment puis-je savoir que le médicament est bien mélangé ?

Lorsque le médicament est bien mélangé, il se présente sous la forme d'un liquide trouble. Il ne doit y avoir aucune poudre sèche sur les parois ou au fond du flacon. Si vous voyez de la poudre sèche, secouez vigoureusement tout en continuant à appuyer sur le piston avec votre pouce. (Cette question concerne les étapes illustrées page X, rubrique 3a à 3d).

3. Je suis prêt à effectuer l'injection. Que dois-je faire si je vois des bulles d'air dans la seringue ?

Il est normal qu'il y ait des bulles d'air dans la seringue. Les bulles d'air ne vous causeront aucun préjudice et n'affecteront pas votre dose. **BYDUREON** est injecté sous votre peau (par voie sous-cutanée). Les bulles d'air ne posent aucun problème avec ce type d'injection.

4. Que dois-je faire si j'ai du mal à mettre en place l'aiguille ?

D'abord, assurez-vous que vous avez retiré le capuchon bleu. Ensuite, vissez l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit bien serrée. Pour éviter de perdre du médicament, n'appuyez pas sur le piston pendant que vous placez l'aiguille. Pour plus d'informations concernant les techniques d'injection, demandez à votre médecin, infirmier, ou pharmacien. (Cette question concerne l'étape 4a.).

5. Que dois-je faire si j'ai du mal à retirer le capuchon de protection de l'aiguille ?

D'une main, tenez la seringue à proximité du trait de dose en pointillés noirs. De l'autre main, tenez le capuchon de protection de l'aiguille. Retirez le capuchon de protection de l'aiguille en tirant droit dessus. Ne le faites pas tourner. (Cette question concerne l'étape 4f à la page X)

6. Je suis à l'étape 4c. Que dois-je faire si le haut du piston a été enfoncé au-delà du trait de dose en pointillés noirs ?

Le trait de dose en pointillés noirs indique la dose correcte. Si le haut du piston a été enfoncé au-delà du trait, vous devez continuer à partir de l'étape 4d et effectuer l'injection. Avant votre prochaine injection dans une semaine, lisez attentivement les instructions pour les étapes 3a à 4h.

7. Lorsque j'effectue l'injection, que dois-je faire si je ne peux pas enfoncer le piston jusqu'au bout ?

Cela signifie que l'aiguille est bouchée. Retirez l'aiguille et remplacez-la par l'aiguille de rechange qui se trouve dans votre kit. Ensuite, choisissez un autre site d'injection et finissez l'injection.

Pour les instructions concernant :

- Le retrait du capuchon bleu de l'aiguille, voir page X (étape 1d)
- La mise en place de l'aiguille, voir page X (étape 4a)
- Le retrait du capuchon de protection de l'aiguille et l'administration de l'injection, voir page X (étapes 4e à 4g)

Si vous ne pouvez toujours pas enfoncer le piston jusqu'au bout, retirez l'aiguille. Remettez soigneusement le capuchon de protection de l'aiguille sur l'aiguille. Reportez vous à la notice (rubrique 3) pour savoir quoi faire si vous n'êtes pas sûr de vous être administré une dose complète.

Pour éviter toute obstruction de l'aiguille, mélangez toujours très bien le médicament et injectez-le immédiatement après le mélange.

BYDUREON doit être administré uniquement une fois par semaine.

Notez que vous avez pris votre produit **BYDUREON** aujourd'hui et marquez sur votre calendrier la date à laquelle vous devez effectuer la prochaine injection.

Pour en savoir davantage au sujet de BYDUREON

- **Parlez-en à votre médecin, infirmier, ou pharmacien**
Lisez la notice attentivement.

La dernière date à laquelle ce manuel d'utilisation a été approuvé est