

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 BYDUREON® BCise^{MC}

Exénatide en suspension injectable à libération prolongée

Suspension injectable à libération prolongée, 2 mg/dose, voie sous-cutanée

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

AstraZeneca Canada Inc.
1004, Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date d'autorisation initiale :
26 novembre 2018

Date de révision :
2 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257624

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

BCise^{MC} est une marque de commerce d'AstraZeneca Pharmaceuticals LP, utilisée avec son autorisation par AstraZeneca Canada Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique

03-2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 Indications	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 Effets indésirables	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	18
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	18
9 Interactions médicamenteuses	18
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.4 Interactions médicament-médicament	19
9.5 Interactions médicament-aliment	22
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	23
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1 Mode d'action	23
10.2 Pharmacodynamie	23

10.3 Pharmacocinétique.....	26
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	28
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	30
14 ÉTUDES CLINIQUES	31
14.1 Études cliniques par indication	31
15 MICROBIOLOGIE.....	35
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	35
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Monothérapie

BYDUREON BCise (exénatide en suspension injectable à libération prolongée) est indiqué en 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.

Traitement d'appoint

BYDUREON BCise (exénatide en suspension injectable à libération prolongée) est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, en association avec ce qui suit :

- la metformine
- une sulfonylurée (seule ou avec la metformine)

lorsque le traitement existant (avec ou sans metformine), de concert avec un régime alimentaire et l'exercice, ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation n'est pas autorisée chez les enfants et les adolescents par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

BYDUREON BCise est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients ayant une hypersensibilité connue à ce produit, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants de son contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir [6](#) .
- 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 [7 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 dialysés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [Populations particulières et états pathologiques](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Tumeurs des cellules C de la thyroïde

- BYDUREON BCise 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 [2 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 BCise provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris le CMT, chez l'humain (voir [Cancérogénicité](#)).
- Les patients doivent être avisés du risque de CMT associé à BYDUREON BCise 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 cancer médullaire de la thyroïde chez les patients traités par BYDUREON BCise.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Passage de BYETTA (exénatide deux fois par jour) à BYDUREON BCise (exénatide en suspension injectable à libération prolongée) :** Les patients passant de BYETTA à BYDUREON BCise peuvent présenter des hausses transitoires de la glycémie, qui s'atténuent généralement au cours des 2 à 4 semaines qui suivent le début du traitement.
- **Passage de BYDUREON (exénatide en suspension injectable à libération prolongée) à BYDUREON BCise (exénatide en suspension injectable à libération prolongée) :** Les patients peuvent passer de BYDUREON à BYDUREON BCise sans autre conséquence que des effets minimes sur la glycémie.
- **Arrêt de l'administration de BYDUREON BCise :** Après l'arrêt de l'administration de BYDUREON BCise, les concentrations plasmatiques d'exénatide diminuent sur une période de 10 semaines (voir [Généralités](#) et [10 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 la diminution du taux d'exénatide.

L'utilisation concomitante de BYDUREON BCise et d'insuline n'a pas été étudiée et ne peut donc pas être recommandée.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- BYDUREON BCise 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 sulfonylurée, une diminution de la dose de sulfonylurée peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir [Système endocrinien et métabolisme](#)).

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

On ne peut pas écarter la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du médicament. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on entreprend un traitement par BYDUREON BCise chez des patients âgés de 65 ans ou plus (voir [Populations particulières et états pathologiques](#)).

Enfants

L'indication d'utilisation n'est pas autorisée chez les enfants et les adolescents par Santé Canada.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (voir [Populations particulières et états pathologiques](#)).

Insuffisance rénale

BYDUREON BCise 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Aucun ajustement posologique de BYDUREON BCise n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 à 80 mL/min). BYDUREON BCise devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) et chez les patients ayant reçu une greffe rénale (voir [Fonction rénale](#) et [Populations particulières et états pathologiques](#)).

4.4 Administration

Il est recommandé que les personnes qui administrent BYDUREON BCise 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 BCise est destiné à l'administration par injection sous-cutanée par le patient, et il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. BYDUREON BCise 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 BCise est offert sous forme d'auto-injecteur contenant une suspension d'exénatide conditionnée en cartouche de verre de 2 mL. L'auto-injecteur est muni d'une aiguille intégrée.

BYDUREON BCise doit être retiré du réfrigérateur 15 minutes avant l'utilisation. La suspension doit être mélangée par agitation vigoureuse durant au moins 15 secondes, et doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant d'être utilisée. Elle ne doit être utilisée que si elle est homogène et opaque, et qu'il n'y a pas de substance blanche (médicament) visible sur les côtés ou dans le haut ou le bas de la fenêtre de l'auto-injecteur. BYDUREON BCise doit être injecté immédiatement après la préparation de l'auto-injecteur.

4.5 Dose omise

Si une dose de BYDUREON BCise 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 BCise selon l'horaire habituel. Il ne doit pas prendre une dose additionnelle de BYDUREON BCise pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Les signes et symptômes de surdosage observés avec BYDUREON BCise 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Administration sous-cutanée	Suspension injectable à libération prolongée	Triglycérides à chaîne moyenne (TCM) Poly (D,L-lactide-co-glycolide) saccharose

Conditionnement

BYDUREON BCise est offert dans une boîte contenant :

- 4 auto-injecteurs à dose unique
- Renseignements destinés aux patients
- Mode d'emploi

BYDUREON BCise est offert sous forme d'auto-injecteur contenant de l'exénatide en suspension dans un excipient de TCM, conditionné en cartouche de verre de 2 mL. L'auto-injecteur est scellé à une extrémité à la fois par un joint en caoutchouc et un capuchon, et à l'autre extrémité, par un piston en caoutchouc. L'auto-injecteur est muni d'une aiguille intégrée (calibre 23, 9/32 po).

Chaque auto-injecteur contient :

2 mg d'exénatide (sous forme de microsphères de couleur blanc à blanc cassé en suspension dans un excipient de TCM)

Une quantité suffisante de suspension pour administrer 2 mg d'exénatide à libération prolongée dans un volume d'excipient de 0,85 mL

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

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

BYDUREON (exénatide en suspension injectable à libération prolongée), BYDUREON BCise ou 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 BCise 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'utilisation concomitante de BYDUREON BCise et d'insuline n'a pas été étudiée et ne peut donc pas être recommandée.

L'administration concomitante de BYDUREON BCise 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 l'exénatide et de l'ajustement de la dose de cet agent chez les patients prenant de la warfarine (voir [et](#)).

Après l'arrêt du traitement par BYDUREON BCise, les concentrations plasmatiques d'exénatide diminuent sur une période de 10 semaines (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il faut donc choisir les autres produits médicamenteux et leur dose en conséquence parce que les effets indésirables et l'effet hypoglycémiant peuvent persister jusqu'à la diminution du taux d'exénatide (voir).

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

Cancérogenèse et mutagenèse

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

BYDUREON BCise 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 [2 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 ≥ 2 fois l'exposition clinique, comparativement au traitement témoin. On ignore si BYDUREON BCise provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris le CMT, 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 [Cancérogénicité](#)).

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 ou l'échographie de la thyroïde est d'une utilité incertaine pour la détection précoce du CMT chez les patients traités par BYDUREON BCise.

Appareil cardiovasculaire

Augmentation de la fréquence cardiaque

L'exénatide à libération prolongée 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 donc faire preuve de prudence chez ces patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), et [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 \(N = 74\).](#)).

Allongement de l'intervalle PR

L'exénatide à libération prolongée provoque un allongement de l'intervalle PR corrigé en fonction de la fréquence cardiaque à l'électrocardiographie (voir et [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 \(N = 74\).](#)).

Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut aviser les patients de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses dans les situations où il existe un risque d'hypoglycémie (voir [Hypoglycémie](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

Emploi avec une sulfonylurée

Le risque d'hypoglycémie a augmenté lorsque BYDUREON BCise a été utilisé en association avec une sulfonylurée lors des essais cliniques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Pour diminuer le risque d'hypoglycémie lié à l'emploi de BYDUREON BCise en association avec une sulfonylurée, une diminution de la dose de sulfonylurée peut être envisagée (voir).

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 BCise n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale grave.

Système sanguin et lymphatique

Dans des rapports de pharmacovigilance, BYDUREON BCise a été associé à des saignements graves, pouvant être mortels, en raison de thrombocytopénie induite par les médicaments (voir). La thrombocytopénie induite par les médicaments est une réaction d'origine immunitaire qui est causée par des anticorps réactifs aux plaquettes dépendants de médicaments. Ces anticorps entraînent la destruction des plaquettes en présence du médicament sensibilisant. 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 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 dépendants 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.

Fonctions hépatique, biliaire et 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 BCise, 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 BCise doit être interrompu immédiatement et une prise en charge adéquate doit être instaurée. Le traitement par BYDUREON BCise ne devrait pas être repris si la pancréatite est confirmée. Il convient d'envisager un antidiabétique autre que BYDUREON BCise 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 hypertriglycémie).

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 on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut mettre fin au traitement par BYDUREON BCise, évaluer les autres causes possibles et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir).

Immunogénicité

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

Au cours des études contrôlées sur BYDUREON BCise, environ 74 % des patients (les taux variant entre 71 et 76 %) ont produit des anticorps et environ 57 % des patients avaient des anticorps à la semaine 28.

Des titres élevés d'anticorps anti-exénatide peuvent se traduire par une atténuation de la réponse de la glycémie à BYDUREON BCise. 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 BCise, le passage à un autre traitement antidiabétique doit être envisagé.

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 l'exénatide à libération prolongée (BYDUREON) dans les rapports de pharmacovigilance. Dans quelques cas isolés, une intervention chirurgicale a été nécessaire.

Pour BYDUREON BCise, la fréquence globale des réactions au point d'injection potentiellement liées au système immunitaire (notamment 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant la mise en route du traitement par BYDUREON BCise et périodiquement par la suite, selon le cas (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Anticoagulation

Le RIN doit être surveillé fréquemment jusqu'à ce qu'il soit stable lorsque BYDUREON BCise est administré en concomitance avec la warfarine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction rénale

BYDUREON BCise 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 [2 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 BCise chez ces patients et chez ceux qui ont reçu une greffe de rein.

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.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- Fertilité
Voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)
- Fonction sexuelle
Il n'existe pas de données.
- Risque tératogène
BYDUREON BCise ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

BYDUREON BCise ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Le risque potentiel pour l'être 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des études cliniques : Aucune expérience.

Femmes capables de procréer

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes pendant l'allaitement. BYDUREON BCise ne doit pas être utilisé chez les femmes pendant l'allaitement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

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 BYDUREON BCise chez les personnes âgées (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de BYDUREON BCise a été évaluée chez un total de 410 patients atteints de diabète de type 2 au cours d'un essai contrôlé par produit de comparaison (n = 229) de 28 semaines et d'un essai contrôlé par placebo et produit de comparaison (n = 181) de 28 semaines.

Au cours de ces essais, les manifestations indésirables les plus souvent observées chez les patients traités par BYDUREON BCise ont été des troubles gastro-intestinaux [nausées (9,3 %), diarrhée (4,1 %), vomissements (3,4 %)], des réactions au point d'injection [nodules (12,2 %), prurit (3,7)] et des céphalées (5,1 %).

Des manifestations indésirables graves ont été rapportées chez 2,4 % des patients traités par BYDUREON BCise. Aucune manifestation indésirable grave n'a été signalée à une fréquence supérieure à 0,2 %.

La fréquence des abandons du traitement dus à des manifestations indésirables a été de 3,9 % (n = 16) chez les patients traités par BYDUREON BCise. Les manifestations indésirables ayant le plus souvent mené à l'abandon du traitement chez les patients traités par BYDUREON BCise ont été les nausées (0,7 %), la diarrhée (0,7 %), les vomissements (0,5 %) et les nodules au point d'injection (0,5 %).

8.2 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 y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le [tableau 2](#) résume la fréquence des manifestations indésirables liées au traitement qui sont survenues à une fréquence ≥ 1 % et ont été rapportées chez au moins deux patients traités par BYDUREON BCise dans l'une des études énumérées dans le tableau. Ces données proviennent de deux études contrôlées par produit de comparaison et placebo de 28 semaines sur BYDUREON BCise utilisé en monothérapie et en association avec la metformine, une sulfonylurée, une thiazolidinedione, ou une association de deux de ces traitements.

Tableau 2 Manifestations indésirables liées au traitement^a (sauf l'hypoglycémie^b) signalées chez ≥ 1 % des patients et chez au moins deux patients traités par BYDUREON BCise dans des essais contrôlés comparant BYDUREON BCise utilisé en monothérapie et en association avec la metformine, une sulfonylurée, une thiazolidinedione, ou une association de deux de ces traitements

Système organique/ Terme privilégié	Étude BCB118 (N = 377) 28 semaines		Étude BCB120 (N = 364) 28 semaines		
	BYDUREON BCise 2 mg 1 f.p.s. s.-c. (n = 229)	BYETTA 5 µg/10 µg 2 f.p.j. (n = 146)	BYDUREON BCise 2 mg 1 f.p.s. s.-c. (n = 181)	Sitagliptine 100 mg 1 f.p.j. (n = 122)	Placebo (n = 61)
	%		%		
Troubles gastro-intestinaux					
Distension abdominale	2,2	0	0	0	0
Diarrhée	2,6	4,1	1,7	0,8	1,6
Nausées	8,7	18,5	6,6	0,8	0
Vomissements	2,2	3,4	2,8	0	0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration					
Ecchymose au point d'injection	2,6	0	2,8	0	0
Érythème au point d'injection	3,5	0,7	1,7	0	0
Induration au point d'injection	0	0	3,9	0	0
Nodule au point d'injection	15,3	0,7	7,2	0	0
Douleur au point d'injection	2,6	0	0	0	0
Prurit au point d'injection	4,4	0,7	2,8	0	0
Enflure au point d'injection	0	0	1,1	0	0
Troubles du système nerveux					
Céphalées	1,3	2,1	0	0	0

^a Selon l'évaluation du chercheur clinique.

^b Voir [Hypoglycémie](#) et le [tableau 2](#).

f.p.s. = fois par semaine; f.p.j. = fois par jour; s.-c. = sous-cutanée

Immunogénicité

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

Les anticorps anti-exénatide ont été mesurés chez 393 patients traités par BYDUREON BCise au cours des deux études contrôlées par produit de comparaison de 28 semaines sur BYDUREON BCise. La fréquence des anticorps anti-exénatide (BYDUREON BCise) apparus en cours de traitement notée lors de la dernière visite de traitement était d'environ 57 %. Environ 42 % des patients ont présenté un faible titre d'anticorps (< 625) contre l'exénatide, tandis qu'environ 32 % ont présenté un titre élevé d'anticorps (≥ 625) à un moment quelconque au cours des études.

Le degré de maîtrise de la glycémie (c.-à-d. la réduction du taux d'HbA1c) chez les patients ayant de faibles titres d'anticorps (< 625) (-1,1 à -1,5 %) était généralement comparable à celui observé chez les patients exempts d'anticorps anti-exénatide (-1,1 à -1,4 %). Les patients ayant un titre plus élevé d'anticorps pourraient présenter une réponse atténuée du taux d'HbA1c (-0,6 à -0,7 %). Lorsqu'un patient a encore plus de difficulté à maîtriser sa glycémie ou qu'il n'arrive pas à obtenir l'équilibre glycémique souhaité, le passage à un autre traitement antidiabétique doit être envisagé (voir [Système immunitaire](#)).

Parmi les patients traités par BYDUREON BCise chez qui la présence d'anticorps était évaluable (N = 393), la fréquence des réactions potentiellement immunogènes au point d'injection (y compris les nodules, le prurit, l'érythème et l'induration au point d'injection) durant les deux études de 28 semaines a été d'environ 21 % chez les patients qui avaient des anticorps et de 15,7 % chez ceux qui n'en n'avaient pas (voir [Système immunitaire](#)). Ces réactions ont été observées moins fréquemment chez les patients n'ayant pas d'anticorps (15,7 %) et chez ceux dont le titre d'anticorps était faible (16,3 %) que chez les patients qui avaient un titre élevé d'anticorps (27,2 %).

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection ont été observées plus souvent chez les patients traités par BYDUREON BCise 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 [Système immunitaire](#)).

De graves réactions au point d'injection ont été signalées après la commercialisation de l'exénatide à libération prolongée (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 BCise a été utilisé en association avec une sulfonyleurée (voir [Hypoglycémie](#)). Pour diminuer le risque d'hypoglycémie associé avec l'emploi d'une sulfonyleurée, une réduction de la dose de sulfonyleurée peut être envisagée (voir).

Le [Tableau](#) résume la fréquence et le taux des épisodes mineurs d'hypoglycémie observés dans deux essais contrôlés par produit de comparaison de 28 semaines sur BYDUREON BCise utilisé en monothérapie ou en traitement d'appoint à la metformine, à une sulfonyleurée, à une thiazolidinedione, ou à une association de deux de ces traitements. Dans ces essais, un épisode mineur d'hypoglycémie était défini comme des symptômes d'hypoglycémie en présence d'une glycémie < 3 mmol/L avant le traitement.

Tableau 3 Fréquence (% de sujets) et taux (épisodes/année-sujet) des épisodes mineurs d'hypoglycémie[‡] dans les essais contrôlés de phase III sur BYDUREON BCise

Étude	Fréquence : % de sujets (taux de manifestations : épisodes/année-sujet)
BCB118 (N = 377) – Étude contrôlée par produit de comparaison de 28 semaines visant à comparer BYDUREON BCise (exénatide en suspension une fois par semaine) à BYETTA (exénatide deux fois par jour) chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par un régime alimentaire et l'exercice seuls ou par des antidiabétiques oraux, y compris la metformine, une sulfonylurée, une thiazolidinedione, ou une association de deux de ces traitements.	
Avec emploi d'une sulfonylurée en concomitance	
BYDUREON BCise 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c. (n = 88)	26,1 (1,87)
BYETTA 5 ug 2 f.p.j., puis 10 ug 2 f.p.j. (n = 62)	17,7 (1,11)
Sans emploi d'une sulfonylurée en concomitance	
BYDUREON BCise 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c. (n = 141)	2,1 (0,16)
BYETTA 5 ug 2 f.p.j., puis 10 ug 2 f.p.j. (n = 84)	4,8 (0,18)
BCB120 (N = 364) – Étude contrôlée par produit de comparaison et placebo de 28 semaines visant à comparer BYDUREON BCise (exénatide en suspension une fois par semaine) à la sitagliptine et à un placebo chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par la metformine.	
BYDUREON BCise 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c. (n = 181)	0 (0,0)
Sitagliptine 100 mg/jour (n = 122)	0,8 (0,02)
Placebo (n = 61)	0 (0,0)

f.p.s. = fois par semaine; f.p.j. = fois par jour; s.-c. = sous-cutanée

[‡] Événement signalé qui présente des symptômes compatibles avec une hypoglycémie et qui est accompagné d'une glycémie < 3 mmol/L.

N = tous traités

Aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été signalé chez les patients traités par BYDUREON BCise durant les deux essais contrôlés par produit de comparaison de 28 semaines. 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. En outre, tout cas ayant nécessité l'aide d'une autre personne en raison d'une altération grave de la conscience ou du comportement et qui était associé à une glycémie < 3 mmol/L a également été défini comme un épisode majeur d'hypoglycémie.

Accélération du rythme cardiaque

Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2,4 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée dans l'ensemble des études cliniques de phase III sur BYDUREON BCise, comparativement à 0,2 bpm (BYETTA) dans l'étude BCB118, à 0,8 bpm (sitagliptine) et à 0,6 bpm (placebo) dans l'étude BCB120.

8.3 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 BCise que chez ceux qui ont reçu un placebo ou un produit de comparaison dans deux études de 28 semaines, et qui ne figurent pas dans le tableau 1.

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, constipation, reflux gastro-œsophagien pathologique.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : fatigue, réactions au point d'injection, enflure au point d'injection, hémorragie au point d'injection, masse au point d'injection.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperlipidémie, hyperuricémie.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires.

Troubles du système nerveux : étourdissements, dysgueusie.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

D'autres effets indésirables ont été signalés en lien avec l'exénatide à libération prolongée (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 [Système sanguin et lymphatique](#)).

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique.

Examens 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 et/ou urticaire généralisé, éruption maculaire ou papuleuse.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses entre BYDUREON BCise et la metformine ou une sulfonylurée n'ont pas fait l'objet d'études pharmacocinétiques spécifiques. La dose de sulfonylurée pourrait devoir être ajustée en raison du risque accru d'hypoglycémie associé au

traitement par cette classe de médicaments (voir [Système endocrinien et métabolisme](#), [Hypoglycémie](#) et).

9.4 Interactions médicament-médicament

L'information suivante se base sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 1 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque	Essai clinique	L'exénatide à libération prolongée entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir 8 Effets indésirables et 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 dérivation chez des sujets sains (N = 74).	La prudence est de mise lorsque BYDUREON BCise 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 Appareil cardiovasculaire).

Médicament	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui allongent l'intervalle PR	Essai clinique	<p>L'exénatide à libération prolongée entraîne un allongement de l'intervalle PR (voir 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).).</p> <p>L'impact sur l'intervalle PR de l'administration concomitante de BYDUREON BCise et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR (incluant, mais 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.</p>	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de BYDUREON BCise et de ces médicaments (voir Appareil cardiovasculaire).

Médicament	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments administrés par voie orale (p. ex. acétaminophène)	Essai clinique	<p>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 l'exénatide à libération prolongée (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). L'exénatide à libération prolongée (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.</p>	<p>Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des médicaments par voie orale en même temps que BYDUREON BCise.</p> <p>Lorsque l'exénatide est utilisé en association avec une sulfonylurée, 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.</p>

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

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	Essai clinique	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	Essai clinique	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	Essai clinique	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.	

Médicament	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	Essai clinique	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 warfarine.	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 Généralités et).
Contraceptifs oraux combinés (éthinyloestradiol et lévonorgestrel)	Essai clinique	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 _{max} de l'éthinyloestradiol, une diminution de 27 % à 41 % de la C _{max} du lévonorgestrel, et un prolongement du T _{max} 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.	

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plante médicinale.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 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 semblable au glucagon (GLP-1), une hormone incrétine endogène.

BYDUREON BCise est une préparation non aqueuse d'exénatide en suspension injectable à libération prolongée administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine qui a été mise au point pour enrichir la gamme de produits constituée de la suspension aqueuse d'exénatide injectable à libération immédiate BYETTA administrée deux fois par jour, et de la suspension aqueuse d'exénatide injectable à libération prolongée BYDUREON administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine. BYDUREON BCise contient des microsphères d'exénatide à libération prolongée en suspension dans un excipient huileux formé de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et ne nécessite pas de reconstitution.

10.1 Mode d'action

Les incrétines 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.

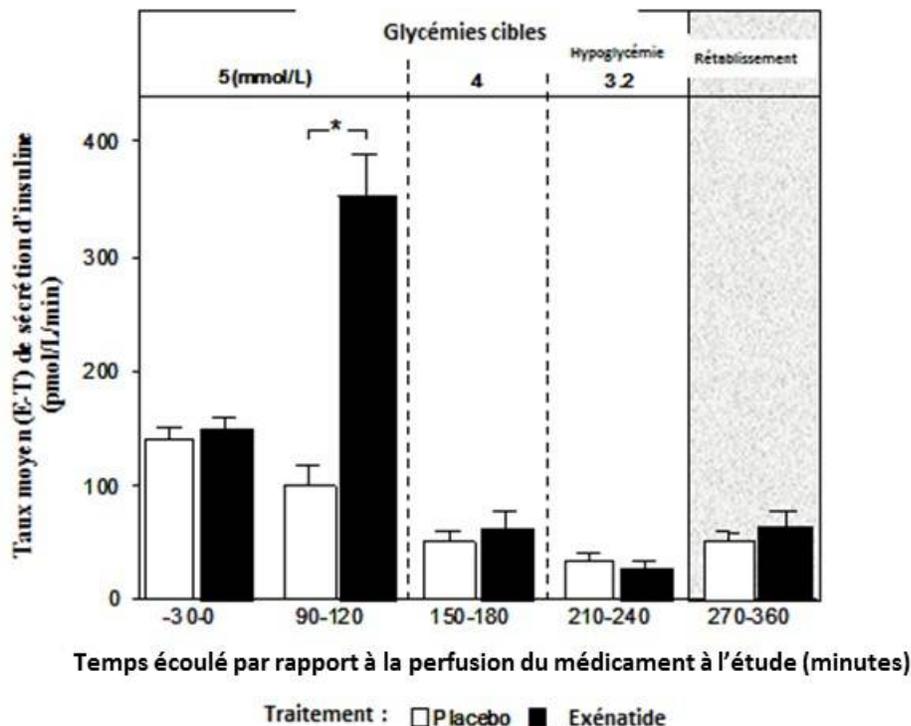
L'exénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 qui reproduit plusieurs effets hypoglycémisants des incrétines. *In vitro*, il a été démontré que l'exénatide se lie aux récepteurs humains connus du GLP-1 afin de les activer. Il s'ensuit une augmentation de la synthèse glucodépendante d'insuline et 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.

10.2 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

Dans une étude contrôlée de 28 semaines sur l'exénatide en suspension administré une fois par semaine (BYDUREON BCise) comparativement à l'exénatide deux fois par jour (BYETTA), une diminution de la glycémie à jeun était évidente après deux semaines de traitement dans les deux groupes. À la semaine 28, la variation moyenne de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale était de -2,0 mmol/L pour BYDUREON BCise et de -1,70 mmol/L pour BYETTA. Le plein effet sur la glycémie à jeun n'a été observé qu'après environ huit semaines.

Dans une étude de pharmacocinétique à doses répétées d'une durée de 12 semaines sur des microsphères d'exénatide en suspension dans un excipient huileux formé de TCM chez des sujets atteints de diabète de type 2, des réductions de la glycémie à jeun ont été observées à la semaine 4 comparativement au groupe recevant un placebo. À la fin de la semaine 12, la variation moyenne de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale était de -1,8 mmol/L dans le groupe traité par l'exénatide en suspension une fois par semaine comparativement à 0,4 mmol/L dans le groupe recevant un placebo.

Glycémie postprandiale

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'exénatide a réduit la glycémie postprandiale.

Dans une étude contrôlée de 28 semaines sur l'exénatide administré une fois par semaine (BYDUREON BCise) comparativement à l'exénatide deux fois par jour (BYETTA), la glycémie postprandiale après 2 heures 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 16 semaines, une fois les concentrations à l'état d'équilibre atteintes, la variation de la moyenne des moindres carrés par rapport au départ était plus élevée dans le groupe traité par BYETTA (-6,31 mmol/L) que dans le groupe recevant BYDUREON BCise (-4,83 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 [Appareil cardiovasculaire](#) et [L'information suivante se base sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles \(c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications\)](#)).

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 [Appareil cardiovasculaire](#) et **Error! Reference source not found.**).

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 Statistiques sommaires des paramètres pharmacocinétiques de l'exénatide à 2 mg (BYDUREON BCise) une fois par semaine à l'état d'équilibre chez des patients atteints de diabète de type 2

Paramètres pharmacocinétiques	C _{eqmax} (pg/mL)	T _{eqmax} (h)	ASC _{eq} (pg*h/mL)	C _{eqmoy} (pg/mL)	Cl	Vd
Moyenne géométrique (CV en %)	223,3 (29,4)	103,9 (12,5)	31 325,7 (3937,4)	186,5 (23,4)	9,1 L/h	28,3 L

C_{eqmax} = concentration maximale à l'état d'équilibre; T_{eqmax} : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale à l'état d'équilibre; ASC_{eq} : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre durant un intervalle posologique (une semaine); C_{eqmoy} : concentration moyenne à l'état d'équilibre; Cl : clairance; Vd : volume de distribution; CV : coefficient de variation.

Absorption

Après une dose unique de BYDUREON BCise, une période initiale de libération de l'exénatide fixé en surface est suivie de la libération graduelle de l'exénatide des microsphères qui entraîne un pic de concentration d'exénatide dans le plasma les semaines 6 et 7 et qui correspond à l'hydratation et à l'érosion des microsphères. Après l'administration hebdomadaire de BYDUREON BCise à 2 mg, les concentrations moyennes du médicament dépassent les concentrations minimales efficaces (~ 50 pg/mL) en 2 semaines et une augmentation graduelle de la concentration plasmatique moyenne d'exénatide se produit sur une période allant jusqu'à 8 semaines.

Après l'administration d'une dose de 2 mg de BYDUREON BCise une fois tous les 7 jours (hebdomadaire), une augmentation graduelle de la concentration plasmatique d'exénatide est observée jusqu'à environ la semaine 8. À partir de la semaine 8, la concentration moyenne d'exénatide d'environ 208 pg/mL se maintient durant l'intervalle posologique hebdomadaire (une fois tous les 7 jours), indiquant que l'état d'équilibre est atteint.

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. L'exénatide à libération prolongée (BYDUREON) n'exerce aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'acétaminophène.

Effet proportionnel à la dose, accumulation et variation avec le temps

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

Les C_{eqmoy} de l'exénatide sont demeurées comparables pendant au moins 28 semaines, ce qui indique que l'élimination ou l'absorption de l'exénatide libéré par BYDUREON BCise n'ont pas changé avec le temps.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : BYDUREON BCise n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents.
- **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 l'exénatide après la prise d'une dose de 2 mg de BYDUREON BCise était de 44 % supérieure chez ces personnes par rapport à celle mesurée chez des patients de < 65 ans.

- **Sexe** : Les analyses de pharmacocinétique menées chez une population d'hommes et de femmes semblent indiquer que le sexe n'a aucune influence cliniquement pertinente sur les concentrations d'exénatide à l'état d'équilibre. La C_{eqmoy} de l'exénatide pour BYDUREON BCise à 2 mg chez les femmes a été de 10,6 % plus élevée que chez les hommes.
- **Polymorphisme génétique** : L'influence des polymorphismes génétiques sur les paramètres pharmacocinétiques de BYDUREON BCise n'a pas été évaluée.
- **Origine ethnique** : 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 l'exénatide pour BYDUREON BCise à 2 mg chez les patients de race blanche était de 3 % et de 0,6 % plus élevée que chez les patients d'une autre race que la race blanche et que chez les patients asiatiques, respectivement.

- **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 [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 insuffisance rénale terminale, y compris des patients sous dialyse.
Une analyse de pharmacocinétique menée chez une population de patients atteints d'insuffisance rénale recevant BYDUREON BCise à 2 mg révèle une exposition générale plus élevée de l'exénatide respectivement de 69 % et de 28 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (N = 24) et légère (N = 96), comparativement à des patients dont la fonction rénale est normale (N = 70).
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.
- **Indice de masse corporelle** : La C_{eqmoy} de l'exénatide pour BYDUREON BCise à 2 mg chez les patients ayant un IMC < 30 kg/m² était de 12,8 % plus élevée que chez les patients ayant un IMC ≥ 30 kg/m².

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

BYDUREON BCise 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. BYDUREON BCise peut être conservé à température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une période totale ne dépassant pas 4 semaines, au besoin. Conservez dans l'emballage original pour protéger le médicament de l'humidité. BYDUREON BCise doit être conservé à plat.

BYDUREON BCise ne doit pas être utilisé après la date de péremption. La date de péremption de l'auto-injecteur se trouve sur l'emballage ou sur son étiquette.

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

Faire preuve de prudence en jetant l'auto-injecteur BYDUREON BCise après l'avoir utilisé. Placer l'auto-injecteur utilisé dans un contenant pouvant être fermé, résistant à la perforation et destiné aux objets pointus et tranchants (contenant pour objets présentant un risque biologique). Jeter le contenant pour objets pointus et tranchants conformément aux politiques locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

BYDUREON BCise doit être retiré du réfrigérateur 15 minutes avant l'utilisation. La suspension doit être mélangée par agitation vigoureuse durant au moins 15 secondes, et doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant d'être utilisée. La suspension ne doit être utilisée que si elle est homogène et opaque, et qu'il n'y a pas de substance blanche (médicament) visible sur les côtés ou dans le haut ou le bas de la fenêtre de l'auto-injecteur.

BYDUREON BCise doit être administré immédiatement après avoir été mélangé.

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

BYDUREON BCise ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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 :

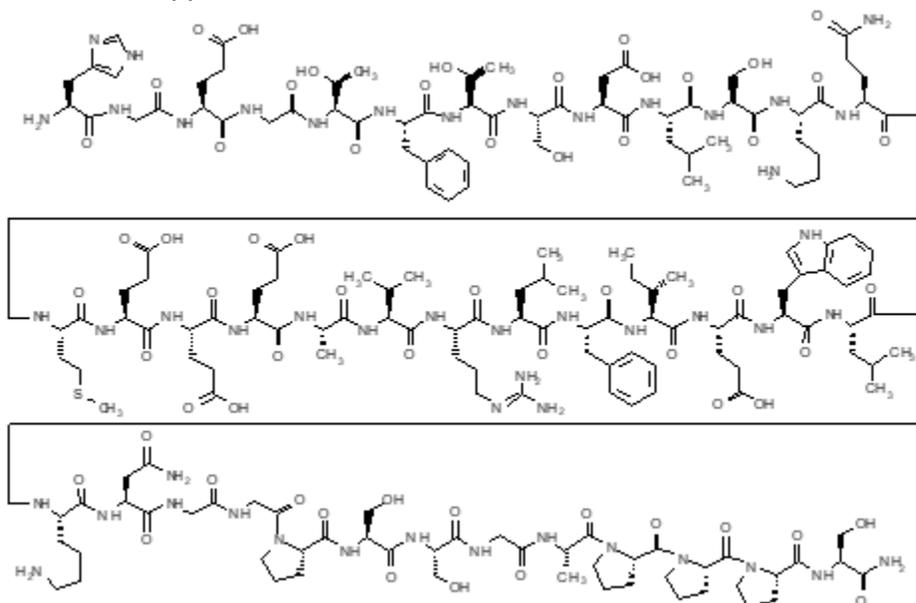
H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

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-asparaginyllglycylglycyl-L-prolyl-L-séryl-L-séryllycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-sérinamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S, 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 un pH de 4,5.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Utilisation de BYDUREON BCise en monothérapie, en association avec la metformine ou une sulfonylurée, et en association avec la metformine et une sulfonylurée

Plan et caractéristiques démographiques des études

Tableau 7 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux études cliniques

Plan et durée de l'étude	Posologie, voie d'administration et traitements	Nbre de sujets par groupe de traitement n = nombre	Âge moyen (écart)	Sexe (% H/F)
Étude BCB118 – Étude contrôlée par produit de comparaison de 28 semaines visant à comparer BYDUREON BCise (exénatide en suspension une fois par semaine) à BYETTA (exénatide deux fois par jour) chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par un régime alimentaire et l'exercice seuls ou par des antidiabétiques oraux, y compris la metformine, une sulfonylurée, une thiazolidinedione, ou une association de deux de ces traitements.				
Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, en mode ouvert, à groupes parallèles et contrôlée par produit de comparaison, d'une durée de 28 semaines suivie d'une période de prolongation non contrôlée de 24 semaines	<ul style="list-style-type: none">BYDUREON BCise à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c.Byetta à 5 µg 2 f.p.j. pendant 4 semaines, puis Byetta à 10 µg 2 f.p.j. pendant 24 semaines	BYDUREON BCise 1 f.p.s. N = 229	56 ans (26 à 80)	64/36
	Les sujets ont été répartis au hasard dans un rapport de 3:2 pour recevoir BYDUREON BCise à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c. ou BYETTA, en plus des antidiabétiques oraux qu'ils recevaient déjà.	Byetta N = 146		
	Prolongation : <ul style="list-style-type: none">BYDUREON BCise à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c.	BYDUREON BCise 1 f.p.s. N = 309		
Étude BCB120 – Étude contrôlée par produit de comparaison et placebo de 28 semaines visant à comparer BYDUREON BCise (exénatide en suspension une fois par semaine) à la sitagliptine et à un placebo chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement par la metformine.				

Plan et durée de l'étude	Posologie, voie d'administration et traitements	Nbre de sujets par groupe de traitement n = nombre	Âge moyen (écart)	Sexe (% H/F)
Étude de phase III à répartition aléatoire, en mode ouvert et contrôlée par placebo et produit de comparaison d'une durée de 28 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • BYDUREON BCise à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c. • Sitagliptine à 100 mg/jour • Placebo <p>Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir BYDUREON BCise à 2 mg 1 f.p.s. par voie s.-c., de la sitagliptine ou un placebo dans un rapport de 3:2:1. Les sujets ont poursuivi leur traitement existant par la metformine (\geq 1500 mg par jour).</p>	<p>BYDUREON BCise 1 f.p.s. N = 181</p> <p>Sitagliptine N = 122</p> <p>Placebo N = 61</p>	53 ans (29 à 76)	53/47

2 f.p.j. = deux fois par jour; 1 f.p.s. = une fois par semaine, s.-c. = sous-cutanée.

Résultats des études

Études cliniques contrôlées par produit de comparaison

BYDUREON BCise a fait l'objet d'études en monothérapie et en association avec la metformine, une sulfonyleurée, une thiazolidinedione, ou une association de deux de ces traitements.

Étude BCB118 (Comparaison de BYDUREON BCise et de BYETTA en traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'exercice, seuls ou en association avec un ou deux des médicaments suivants : metformine, sulfonyleurée ou thiazolidinedione)

BYDUREON BCise (n = 229) a été comparé à BYETTA (n = 148) dans un essai de 28 semaines, à répartition aléatoire, en mode ouvert et contrôlé par produit de comparaison comportant une période de prolongation en mode ouvert de 24 semaines. La majorité des patients de l'étude étaient de race blanche (74 %, n = 278) suivis, en ordre décroissant, par les patients de race noire ou afro-américaine (16 %, n = 61), les patients d'origine asiatique (7 %, n = 25), les patients d'autres origines (1 %, n = 5), les patients amérindiens ou autochtones de l'Alaska (1 %, n = 5), et enfin, un patient natif d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique (< 1 %, n = 1).

Les patients étaient traités seulement par un régime alimentaire et l'exercice (13 %), par un seul antidiabétique oral (49 %) ou par une association d'antidiabétiques oraux (38 %). Le taux d'HbA_{1c} initial moyen était de 8,5 %. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir BYDUREON BCise à 2 mg une fois tous les 7 jours (1 f.p.s.) ou BYETTA (10 mcg 2 f.p.j.), en plus des antidiabétiques oraux qu'ils prenaient déjà. Les patients affectés à BYETTA ont amorcé le traitement à raison de 5 mcg 2 f.p.j., puis la dose a été portée à 10 mcg 2 f.p.j. après 4 semaines.

Le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début de l'étude et la semaine 28. Le traitement par BYDUREON BCise a produit une réduction du taux d'HbA_{1c} significativement plus élevée sur le plan statistique que BYETTA (voir le [tableau 8](#)).

Tableau 8 Résultats d'un essai de 28 semaines sur BYDUREON BCise par rapport à BYETTA, tous deux en monothérapie ou en traitement d'appoint à la metformine, à une sulfonylurée, à une thiazolidinedione ou à une association d'agents oraux (patients en intention de traiter modifiée)

	BYDUREON Bcise 2 mg 1 f.p.s.	BYETTA 10 µg 2 f.p.j.
N	229	146
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur initiale moyenne	8,5	8,5
Variation moyenne entre le début et la semaine 28 ¹	-1,4	-1,0
Différence moyenne par rapport à BYETTA (IC à 95 %) [†]	-0,37 (-0,63 à -0,10)*	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la semaine 28²	49	43
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Valeur initiale moyenne	10	10
Variation moyenne entre le début et la semaine 28 ¹	-1,8	-1,3
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale moyenne	97,2	96,6
Variation moyenne entre le début et la semaine 28 ¹	-1,5	-1,9

N = nombre de patients dans chaque groupe de traitement, IC = intervalle de confiance non ajusté, 1 f.p.s. = une fois par semaine.

*valeur p < 0,01.

[†]La marge de non-infériorité avait été établie à +0,4 % dans cette étude.

¹Les 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, la méthode de prise en charge du diabète à la sélection (régime alimentaire/exercice seuls, utilisation d'une SU ou non-utilisation d'une SU), la fonction rénale (normale, atteinte rénale légère ou atteinte rénale modérée), la semaine de la visite, l'interaction traitement par visite et la strate du taux d'HbA_{1c} (< 9 % ou ≥ 9 %) à la sélection étaient des effets fixes, et les sujets, des effets aléatoires.

²Les sujets pour lesquels il manquait des données à la semaine 28 ont été considérés comme des sujets n'ayant pas atteint l'objectif.

Étude BCB120 (Comparaison de BYDUREON BCise, de la sitagliptine et d'un placebo, tous en traitement d'appoint à la metformine)

Un essai de 28 semaines en mode ouvert (médicaments oraux à l'insu) et contrôlé par un produit de comparaison et un placebo a été réalisé pour comparer l'innocuité et l'efficacité de BYDUREON BCise à celles de la sitagliptine et d'un placebo. Au total, 364 patients ont été inscrits, parmi lesquels 296 (81 %) étaient de race blanche, 49 (14 %) étaient de race noire ou afro-américaine, 14 (4 %) étaient asiatiques, 3 (< 1 %) étaient Amérindiens ou Autochtones

d'Alaska, 1 (< 1 %) était un Autochtone d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique et 1 (< 1 %) n'était classé dans aucune de ces catégories.

Le taux d'HbA_{1c} initial moyen était de 8,5 %. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir BYDUREON BCise à 2 mg tous les 7 jours (1 f.p.s.), la sitagliptine à 100 mg/jour ou un placebo (comprimé) en plus du traitement par la metformine qu'ils prenaient déjà.

Le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début de l'étude et la semaine 28. Le traitement par BYDUREON BCise à 2 mg 1 f.p.s. a entraîné une réduction moyenne statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} comparativement à la sitagliptine à 100 mg/jour et à un placebo (voir le [Tableau](#)).

Tableau 9 Résultats de l'essai de 28 semaines comparant BYDUREON BCise à la sitagliptine et à un placebo, tous en traitement d'appoint à la metformine (patients en intention de traiter modifiée)

	BYDUREON Bcise 2 mg 1 f.p.s.	Sitagliptine 100 mg/jour	Placebo 1 fois par jour
N	181	122	61
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Valeur initiale moyenne	8,4	8,5	8,5
Variation moyenne à la semaine 28 ¹	-1,1	-0,8	-0,4
Différence par rapport à la sitagliptine (IC à 95 %) ^{1†}	-0,38 (-0,70 à -0,06)*		
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %) ¹	-0,72 (-1,15 à -0,30)**		
Patients (%) obtenant un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la semaine 28²	43	32	25
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale moyenne	9,9	9,8	9,6
Variation moyenne entre le début et la semaine 28 ¹	-1,2	-0,6	0,5
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale moyenne	89,2	88,1	89,0
Variation moyenne entre le début et la semaine 28 ¹	-1,1	-1,2	0,2

N = nombre de patients dans chaque groupe de traitement, IC = intervalle de confiance non ajusté, 1 f.p.s. = une fois par semaine.

*valeur p < 0,05; **valeur p < 0,01.

[†]La sitagliptine à raison de 100 mg/jour ne s'est pas révélée supérieure au placebo dans cette étude.

¹Les 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, la semaine de la visite, l'interaction traitement par semaine, la strate du taux initial d'HbA_{1c} (< 9 % ou ≥ 9 %) et la strate du taux initial d'HbA_{1c} par interaction-semaine étaient des effets fixes, et les sujets, des effets aléatoires. Le taux initial d'HbA_{1c} et le taux initial d'HbA_{1c} par interaction-semaine ont également été inclus comme covariables.

²Les sujets pour lesquels il manquait des données à la semaine 28 ont été considérés comme des sujets n'ayant pas atteint l'objectif.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 endogène mammifère GLP-1 (peptide-1 semblable au glucagon) sécrétée en réponse à l'absorption de nourriture par les cellules L de l'intestin. 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. 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_{1c}. 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_{1c} chez le rat et la souris diabétique. Les effets bénéfiques de l'exénatide sur la glycémie et le taux d'HbA_{1c} 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. 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.

Pharmacocinétique non clinique

L'exénatide a été absorbé sur une longue période après l'injection sous-cutanée d'exénatide à libération prolongée (BYDUREON), et on calcule que sa biodisponibilité relative par rapport à l'exénatide deux fois par jour (BYETTA) est d'environ 63 % chez le rat et de 23 % chez le singe.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'exénatide après l'administration de BYDUREON BCise ont été déterminés chez le rat et le singe, ce qui a révélé que, tout comme pour BYDUREON, l'exénatide est absorbé pendant une période prolongée après une injection s.-c. de BYDUREON BCise. À l'exception de la libération initiale d'exénatide dans les premiers jours qui suivent l'injection, la variation de la concentration sérique et les paramètres pharmacocinétiques de BYDUREON BCise étaient semblables à ceux observés avec BYDUREON. 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/foetus est faible.

Pharmacologie de l'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 générale

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 et 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 à libération prolongée (BYDUREON) 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 respectivement 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 (ASC) 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 et 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 (ASC) des concentrations plasmatiques (ASC).

Des études sur la toxicité de doses répétées de BYDUREON BCise ont été réalisées chez le macaque de Buffon (des études d'un mois et de trois mois). Dans l'étude d'un mois, l'administration sous-cutanée d'une dose hebdomadaire pouvant atteindre 1,1 mg/kg, ce qui correspondait à 4,2 fois l'exposition générale (ASC) chez l'humain, a été bien tolérée et aucun effet toxique général n'a été observé. Dans l'étude de 3 mois, l'administration sous-cutanée d'une dose hebdomadaire pouvant atteindre 1,1 mg/kg, ce qui correspondait à 20 fois l'exposition générale (ASC) chez l'humain, a été bien tolérée et aucun effet toxique général n'a été observé.

Cancérogénicité

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 (BYDUREON) 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 cancérogénèse 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 cancérogénèse 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 cancérogénèse 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.

Génotoxicité

L'exénatide et l'exénatide à libération prolongée (BYDUREON) n'ont pas entraîné d'effet mutagène ni clastogène, avec ou sans activation métabolique, lors de l'épreuve d'Ames sur la mutagénèse 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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^e 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.

Chez des rates gravides ayant reçu des doses sous-cutanées d'exénatide à libération prolongée (BYDUREON) 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. Les doses de 0,3, 1 et 3 mg/kg de BYDUREON BCise correspondent respectivement à des expositions générales de 2,8, 7,9 et 18,5 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 2 mg/semaine, d'après l'ASC.

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^e au 15^e jour de la gestation (organogenèse), un ralentissement de la croissance fœtale a été observé aux doses de ≥ 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). Pour BYDUREON BCise, les expositions générales étaient équivalentes à 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^e au 18^e jour de la gestation (organogenèse), 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^e jour de la gestation jusqu'au 20^e jour de la lactation (sevrage), un ralentissement de la croissance néonatale a été observé chez les souriceaux de la génération F1 aux doses ≥ 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).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

BYDUREON® BCise^{MC}

exénatide en suspension injectable à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **BYDUREON BCise** 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 BCise** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

N'utilisez PAS BYDUREON BCise si :

- vous ou un membre de votre famille avez déjà souffert d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT).
- vous 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, l'exénatide à libération prolongée provoque un taux plus élevé de tumeurs de la thyroïde. On ignore si BYDUREON BCise cause des tumeurs de la thyroïde, y compris le cancer médullaire de la thyroïde, chez l'humain.

Pourquoi utilise-t-on BYDUREON BCise?

BYDUREON BCise, 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 BCise peut être utilisé :

- seul, si vous ne pouvez pas prendre de la 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);
 - ou la metformine et une sulfonylurée.

Comment BYDUREON BCise agit-il?

BYDUREON BCise 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 BCise?

Ingrédient médicinal : exénatide à libération prolongée.

Ingrédients non médicinaux : triglycérides à chaîne moyenne (TCM), poly (D,L-lactide-co-glycolide, saccharose.

BYDUREON BCise se présente sous la ou les formes posologiques suivantes :

Suspension injectable à libération prolongée, 2 mg/dose

N'utilisez pas BYDUREON BCise dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'exénatide ou à l'un des ingrédients de ce médicament.
- Si vous avez une maladie rénale grave ou vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes atteint d'acidocétose diabétique (il s'agit d'une hausse du taux de cétones dans le sang ou l'urine).
- Si vous avez le diabète de type 1.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si BYDUREON BCise 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 BCise. La prise de BYDUREON BCise doit être arrêtée au moins 3 mois avant le moment où vous prévoyez devenir enceinte.
- Si vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir BYDUREON BCise, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- Si vous prenez d'autres médicaments pour maîtriser la glycémie, y compris l'insuline.
- Si vous prenez un anticoagulant tel que la warfarine.
- Si vous avez une fréquence cardiaque élevée (pouls rapide).
- Si vous avez une maladie cardiaque quelconque, par exemple une angine de poitrine, des antécédents de crise cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque.
- Si vous êtes atteint d'une maladie appelée bloc cardiaque.
- Si vous recevez un traitement par une sulfonylurée, par exemple le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride. Ces types de médicaments peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) s'ils sont utilisés en association avec BYDUREON BCise.
- Si vous souffrez d'une maladie grave de l'estomac (gastroparésie) ou avez de graves problèmes de digestion.
- 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 BCise passe dans le lait maternel.
- Si vous avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec BYDUREON BCise :

- Sulfonylurée, par exemple le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride; le fait de prendre BYDUREON BCise avec une sulfonylurée 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).

Comment BYDUREON BCise s'administre-t-il?

Votre médecin ou votre pharmacien devrait vous donner une formation avant que vous injectiez BYDUREON BCise. Vous devriez également lire le « Mode d'emploi » qui se trouve à la fin de ces Renseignements destinés aux patients. Un exemplaire du « Mode d'emploi » se trouve également dans l'emballage du produit. Ces instructions vous donneront des détails sur la manière d'utiliser et d'injecter BYDUREON BCise.

Utilisez BYDUREON BCise en suivant exactement les directives de votre médecin. Ne dépassez jamais la dose prescrite.

Pour administration sous-cutanée uniquement. BYDUREON BCise doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée) au niveau de l'estomac (abdomen), de la partie supérieure de la jambe (cuisse) ou du haut du bras. Si vous faites l'injection dans la même partie du corps, vous devez choisir un endroit différent chaque semaine.

Examinez la solution avant d'utiliser BYDUREON BCise. La suspension ne doit être utilisée que si elle est homogène et opaque, et qu'il n'y a pas de substance blanche (médicament) visible sur les côtés ou dans le haut ou le bas de la fenêtre de l'auto-injecteur. Une fois que BYDUREON BCise est complètement mis en suspension dans le solvant, le médicament doit être injecté immédiatement.

BYDUREON BCise ne doit pas être injecté dans une veine ou un muscle.

Ne partagez pas BYDUREON BCise avec une autre personne.

Ne mélangez pas BYDUREON BCise avec d'autres médicaments.

Si vous cessez de prendre BYDUREON BCise, avisez votre professionnel de la santé. 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. La concentration de BYDUREON BCise, ses effets thérapeutiques et ses effets secondaires vont lentement diminuer dans votre organisme. Cette baisse se poursuivra pendant environ 10 semaines une fois que vous aurez cessé de prendre le médicament.

Dose habituelle pour adultes

Injection sous-cutanée de 2 mg une fois tous les sept jours. La dose peut être administrée à n'importe quelle heure de la journée, avec ou sans aliments.

La première fois que vous prenez BYDUREON BCise avec une sulfonylurée, votre médecin pourrait réduire la dose de la sulfonylurée.

Surdose

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

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de BYDUREON BCise, 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 omise

Si vous oubliez une dose de BYDUREON BCise, 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 depuis la dose oubliée, sautez la dose et prenez la dose hebdomadaire suivante selon l'horaire habituel. Ne prenez pas une dose supplémentaire de BYDUREON BCise pour compenser votre dose oubliée.

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

Lorsque vous prenez ou recevez BYDUREON BCise, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Nausées
- Diarrhée
- Vomissements
- Réactions au point d'injection telles que bosse ou peau qui démange
- Maux de tête

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang), surtout si vous prenez également une sulfonylurée : 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.	✓		
PEU FRÉQUENT			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Longues périodes de douleurs dans la région de l'estomac ou de l'intestin qui peuvent être ressenties dans le dos. Vous pourriez également vomir.			✓
Déshydratation (peut être causée par les nausées, les vomissements et/ou la diarrhée ou être due à une consommation insuffisante de liquides) : Si cet effet se produit lors du traitement par BYDUREON BCise, il pourrait causer l'apparition ou l'aggravation de troubles de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale.	✓		
Augmentation de la fréquence cardiaque ou changements du rythme cardiaque : Étourdissements, évanouissement. Sensation de battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers. Cela est plus susceptible de se produire si vous avez une maladie cardiaque, prenez certains autres médicaments ou avez plus de 65 ans.		✓	
Réactions au point d'injection : Enflure, dureté, démangeaisons, rougeur, taches sombres ou ecchymoses («bleus»). Peut s'accompagner ou non de bosses	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
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.			
RARE			
Œdème de Quincke ou réactions allergiques graves, incluant l'anaphylaxie : 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.			✓
Troubles des reins : 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.			✓
Cancer de la thyroïde : Bosse ou enflure dans le cou, enrouement ou difficulté à avaler.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : Saignements ou ecchymoses («bleus») plus facilement que la normale.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à 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 secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration 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 BCise à plat dans un réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Conservez BYDUREON BCise dans la boîte d'origine pour protéger le médicament de la lumière.
- BYDUREON BCise peut être conservé à température ambiante sans dépasser 30 °C pendant une période allant jusqu'à 4 semaines au besoin.
- BYDUREON BCise ne doit pas être utilisé après la date de péremption imprimée sur l'emballage du produit (boîte et auto-injecteur).
- BYDUREON BCise doit être jeté dans un contenant résistant à la perforation.

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

Pour en savoir plus sur BYDUREON BCise :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca.

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

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

BCise^{MC} est une marque de commerce d'AstraZeneca Pharmaceuticals LP, utilisée avec son autorisation par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2015 – 2022

Dernière révision : 2 mars 2022



Instructions importantes – Lire attentivement

Mode d'emploi de **BYDUREON[®] BCise^{MC}** exénatide pour suspension injectable à libération prolongée **Pour administration sous-cutanée uniquement** **Auto-injecteur à dose unique, une fois par semaine**



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

Lisez ces instructions avant de commencer à utiliser Bydureon BCise 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 BCise 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.

61XXXXY

Ouvrir ici pour commencer ▶

Avant de commencer

L'auto-injecteur BYDUREON BCise :

- Est un auto-injecteur à dose fixe et à usage unique qui injecte automatiquement le médicament.
- Se présente en position verrouillée avant son utilisation. Ne déverrouillez pas l'auto-injecteur avant d'être prêt à faire l'injection.
- Dont l'aiguille est cachée. Elle n'est pas visible avant, pendant et après l'utilisation de l'auto-injecteur.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si des pièces semblent cassées ou endommagées.
- Conservez à plat dans un réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Ne laissez jamais une autre personne utiliser votre auto-injecteur Bydureon BCise. Vous pourriez transmettre une infection à cette personne ou elle pourrait vous infecter.
- Bydureon BCise **ne** devrait **pas** être utilisé par des personnes non voyantes ou qui ne voient pas suffisamment bien, à moins qu'elles puissent compter sur l'aide d'une personne qui possède la formation requise pour utiliser ce dispositif.
- Gardez l'auto-injecteur et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Avant l'utilisation

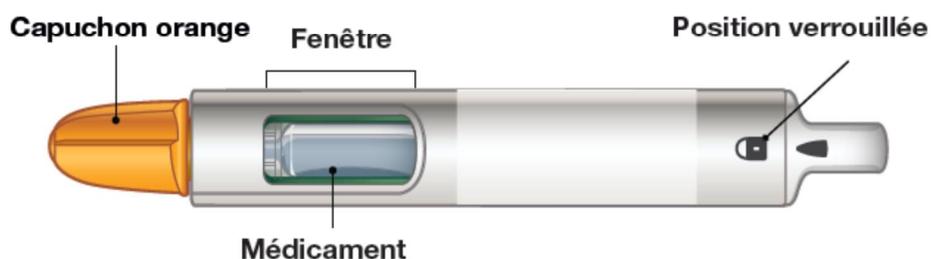


Figure A

Matériel requis pour effectuer l'injection :

- Auto-injecteur Bydureon BCise • Tampon imbibé d'alcool • Surface plane propre
- Contenant pour objets pointus et tranchants (voir la section sur les consignes d'élimination à la fin de ces instructions)

1 de 9

Passez à l'étape 1 ►

ÉTAPE 1 : Préparez l'injection

A. Attendez que votre auto-injecteur BYDUREON BCise atteigne la température ambiante.

Sortez 1 auto-injecteur du réfrigérateur et laissez-le à plat pendant 15 minutes. L'auto-injecteur peut être conservé à température ambiante pendant une période ne dépassant pas 4 semaines.

ATTENDRE

15
minutes

Figure B

B. Vérifiez la date de péremption (indiquée par EXP) imprimée sur l'étiquette de l'auto-injecteur.

N'utilisez pas l'auto-injecteur après la date de péremption.

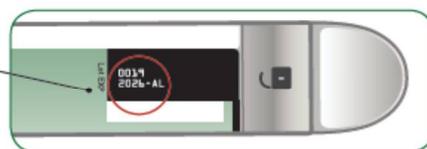


Figure C

C. Lavez-vous les mains.

D. Choisissez votre point d'injection.

Dans l'abdomen, la cuisse ou l'arrière du bras, voir figure D. Chaque semaine, vous pouvez utiliser la même partie du corps, mais choisissez un point d'injection différent dans cette partie.

Nettoyez la région avec un tampon imbibé d'alcool.

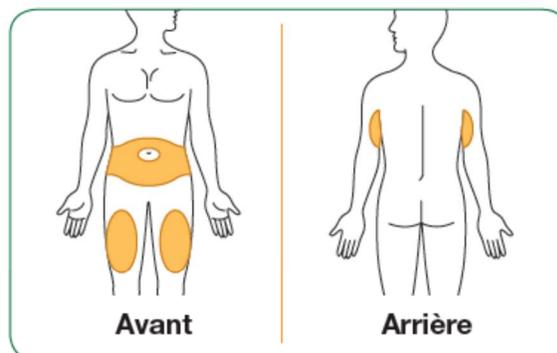


Figure D

2 de 9

Passez à l'étape 2

ÉTAPE 2 : Mélangez le médicament

A. Regardez dans la fenêtre.

Vous pourriez voir une substance blanche (le médicament) sur les côtés, le haut ou le bas. Cela signifie que le médicament n'est pas mélangé uniformément.

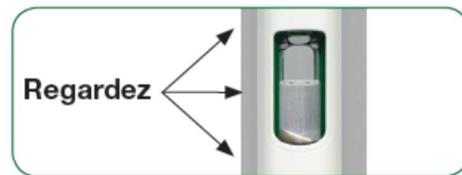


Figure E

B. Agitez fortement l'auto-injecteur BYDUREON BCise, dans un mouvement de haut en bas, jusqu'à ce que le médicament soit mélangé uniformément et que vous n'observiez plus de substance blanche sur les côtés, le haut et le bas. Agitez pendant au moins 15 secondes.

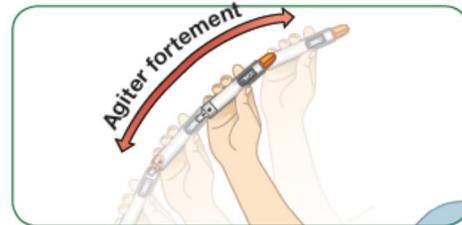


Figure F

C. Vérifiez le mélange.

Tenez l'auto-injecteur droit devant la lumière et regardez les deux côtés et le bas de la fenêtre. Si la solution n'est pas bien mélangée, répétez l'étape 2 et vérifiez de nouveau.



Figure G



Figure H



Ne passez pas à l'étape suivante avant que le médicament soit bien mélangé. Pour que la dose soit complète, le médicament doit être bien mélangé et son aspect doit être trouble. S'il n'est pas bien mélangé, continuez à l'agiter fortement.

3 de 9

Passez à l'étape 3 ►

ÉTAPE 3 : Préparez l'auto-injecteur BYDUREON BCise

Important : Lorsque le médicament est entièrement mélangé, procédez aux étapes de préparation **immédiatement** et injectez la dose en entier. Ne conservez pas la préparation pour plus tard.

Ne déverrouillez l'auto-injecteur que lorsque vous êtes prêt à faire l'injection.

A. Déverrouillez l'auto-injecteur.

Tenez l'auto-injecteur en position verticale, le capuchon orange vers le plafond. Tournez le bouton de la position verrouillée vers la position déverrouillée, jusqu'à ce que vous entendiez un clic.

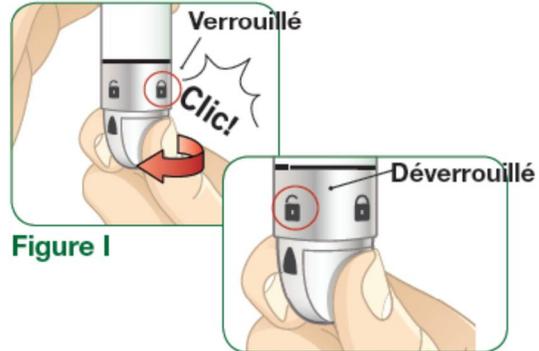


Figure I

Figure J

B. Pendant que vous tenez l'auto-injecteur en position verticale, dévissez fermement le capuchon orange.

- Vous pourriez avoir besoin de tourner le capuchon à quelques reprises avant qu'il ne se dévisse (si vous entendez des clics, c'est que vous tournez le bouchon dans le mauvais sens).
- Continuez de tenir l'auto-injecteur en position verticale pour éviter que le médicament ne coule accidentellement.
- Lorsque le capuchon sera enlevé, un écran vert apparaîtra. L'écran vert cache l'aiguille.

Il est normal d'apercevoir quelques gouttes de liquide dans le capuchon. **Ne remettez pas** le capuchon sur l'auto-injecteur. Jetez le capuchon.

Tenez à la **verticale** et dévissez **fermement**



Figure K



Figure L

Capuchon enlevé

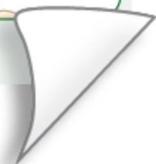


Figure M

L'écran vert apparaît



Figure N



ÉTAPE 4 : Procédez à l'injection

A. Injectez et maintenez :

- N'injectez PAS à travers vos vêtements. Soulevez ou enlevez vos vêtements.
- Appuyez l'auto-injecteur BYDUREON BCise sur votre peau. Vous entendrez un « clic! » lorsque l'injection débutera.
- Maintenez l'auto-injecteur sur votre peau pendant 15 secondes pour vous assurer de recevoir la dose complète.



Figure O

B. Assurez-vous de recevoir la dose en entier.

Après l'injection, vous apercevrez une tige orange dans la fenêtre. Lorsque vous retirerez l'auto-injecteur de votre peau, l'écran vert remontera de manière à verrouiller l'aiguille. Consultez la Foire aux questions pour savoir quoi faire si vous n'apercevez pas la tige orange dans la fenêtre après l'injection.

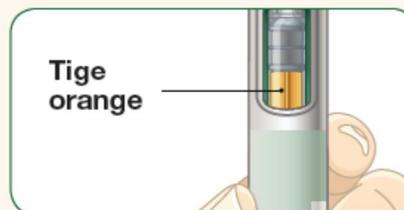


Figure P

ÉTAPE 4 : Procédez à l'injection (suite)

C. Élimination.

Soyez prudent lorsque vous jetez l'auto-injecteur BYDUREON BCise après l'avoir utilisé. Ne jetez pas votre auto-injecteur utilisé dans vos ordures ménagères ou votre bac de recyclage.

- Placez l'auto-injecteur 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.



Figure Q

- Les consignes relatives à la manipulation et l'élimination de l'auto-injecteur 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.

Consultez la Foire aux questions pour de l'information supplémentaire sur l'élimination de l'auto-injecteur.



Foire aux questions

1. Où se trouve l'aiguille?

L'aiguille est fixée à l'auto-injecteur BYDUREON BCise et recouverte du capuchon orange. Lorsque vous dévissez le capuchon orange, l'écran vert recouvre l'aiguille jusqu'à ce que vous procédiez à l'injection.

Pour plus d'information, consultez la figure N de l'étape 3B de la section Mode d'emploi.

2. Comment puis-je m'assurer que le médicament est entièrement mélangé?

Après avoir secoué l'auto-injecteur, regardez de chaque côté de la fenêtre. Vous ne devriez pas voir de substance blanche sur le bas, le haut ou les côtés. Si vous voyez une substance blanche, cela signifie que le médicament n'est pas mélangé. Pour le mélanger, agitez l'auto-injecteur fortement jusqu'à ce que vous n'aperceviez plus de substance blanche sur le bas, le haut et les côtés. Le médicament devrait avoir un aspect uniforme.

3. Pourquoi doit-on maintenir l'auto-injecteur BYDUREON BCise en position verticale au moment de retirer le capuchon?

Le fait de tenir l'auto-injecteur en position verticale, le capuchon vers le haut, aide à prévenir les fuites. Il est normal d'apercevoir quelques gouttes de liquide dans le capuchon après l'avoir dévissé.

4. Pourquoi dois-je injecter le médicament immédiatement après l'avoir mélangé?

Si vous ne procédez pas à l'injection immédiatement après avoir mélangé le médicament, celui-ci pourrait se séparer et vous ne recevriez pas la dose entière. Vous pouvez mélanger de nouveau votre médicament si l'auto-injecteur est en position verrouillée. Toutefois, une fois qu'il est déverrouillé, vous devez procéder aux étapes de préparation **immédiatement** et injecter la dose entière. Vous ne pouvez pas la conserver pour l'utiliser plus tard.



Foire aux questions (suite)

5. Comment s'assurer d'avoir reçu la dose entière?

Pour être certain d'obtenir la dose complète, enfoncez et tenez l'auto-injecteur BYDUREON BCise sur votre peau.

Vous sentirez une piqûre lorsque l'aiguille traversera la peau. Maintenez la seringue sur votre peau pendant 15 secondes. Cela donnera suffisamment de temps au médicament pour passer de l'auto-injecteur à votre peau. Après avoir retiré l'aiguille, vérifiez que la tige orange est bien visible dans la fenêtre; ceci confirmera que la dose a été injectée. Si la tige orange n'est pas visible, communiquez avec le Service d'information médicale au 1-800-461-3787.

6. Pourquoi doit-on conserver l'auto-injecteur à plat au réfrigérateur?

Lorsque l'auto-injecteur est conservé à la verticale (l'aiguille vers le haut ou le bas), le médicament se mélange plus difficilement. Il pourra tout de même être entièrement mélangé, mais il faudra l'agiter davantage et plus longtemps.

7. Que faire si je ne dispose pas d'un contenant pour objets pointus et tranchants?

Ne jetez pas l'auto-injecteur dans vos ordures ménagères.

Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les options offertes dans votre région pour jeter l'auto-injecteur. Veuillez suivre les consignes des politiques locales ou celles de l'établissement ou les directives de votre professionnel de la santé en rapport avec l'élimination de l'auto-injecteur.



Foire aux questions (suite)

8. Que faire si le dispositif BYDUREON BCise fonctionne mal et qu'il est impossible de le déverrouiller?

Lisez à nouveau l'étape 3 du Mode d'emploi pour confirmer l'ordre des opérations, puis, au besoin, communiquez avec le Service d'information médicale au 1-800-461-3787. Ne tentez pas de le déverrouiller avec une force excessive ou à l'aide d'outils.

9. Que faire si le dispositif BYDUREON BCise fonctionne mal et qu'il est impossible de retirer le capuchon orange?

Lisez à nouveau l'étape 3 du Mode d'emploi pour confirmer l'ordre des opérations et assurez-vous que le bouton est bien à la position déverrouillée; puis, au besoin, communiquez avec le Service d'information médicale au 1-800-461-3787. Ne tentez pas de retirer le bouchon avec force ou à l'aide d'outils.

10. Pour toute autre question sur le dispositif Bydureon BCise :

Des questions ou préoccupations? 1-800-461-3787

Comment conserver l'auto-injecteur Bydureon BCise

- Conservez à plat dans un réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Chaque auto-injecteur peut être conservé à température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant une période totale ne dépassant pas 4 semaines, au besoin.
- Conservez-le dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière, et ce, jusqu'à ce que vous soyez prêt à préparer votre dose et à vous l'injecter.
- N'utilisez pas l'auto-injecteur après la date de péremption. La date de péremption est indiquée par EXP.
- Conservez l'auto-injecteur propre et à l'abri des éclaboussures.