MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BYETTA[MC]

exénatide injectable

250 µg/mL
stylo pré-rempli de 1,2 mL (60 doses de 5 µg/dose)
et
stylo pré-rempli de 2,4 mL (60 doses de 10 µg/dose)

Antihyperglycémiant

Agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1)

© ELI LILLY CANADA INC.
3650, avenue Danforth
Toronto (Ontario)
M1N 2E8
1-888-545-5972
www.lilly.ca

Date de préparation :
20 avril 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 145011

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
EFFETS INDÉSIRABLES.....9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....19
SURDOSAGE.....20
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....20
CONSERVATION ET STABILITÉ.....28
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES.....29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....29

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....30
ESSAIS CLINIQUES.....31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....33
TOXICOLOGIE.....35
RÉFÉRENCES.....37

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....40

BYETTA[MC]
exénatide injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants*
Sous-cutanée	Solution pour injection/250 µg/mL	*m*-crésol, mannitol

**Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BYETTA[MC] (exénatide) injectable est indiqué en association avec la metformine ou une sulfonylurée, ou les deux, en vue d'améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 dont la glycémie n'est pas adéquatement contrôlée au moyen des doses maximales tolérées de ces médicaments oraux alliées à une saine alimentation et à la pratique d'activités physiques.

La prise en charge du diabète de type 2 doit également comprendre des conseils en matière d'alimentation, une perte de poids si nécessaire ainsi que de l'exercice physique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :
BYETTA a été étudié chez un nombre restreint de patients de 65 ans et plus, et chez peu de patients de 75 ans et plus. Une plus grande sensibilité ne peut pas être exclue chez certaines personnes plus âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Personnes âgées).

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

CONTRE-INDICATIONS

BYETTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un de ses composants. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

BYETTA ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), y compris aux patients dialysés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; MODE D'ACTION ET

PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières).

BYETTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une acidocétose diabétique, un coma/précoma diabétique ou un diabète sucré de type 1.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Selon les données de pharmacovigilance, l'emploi de BYETTA 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 BYETTA et après une augmentation de la dose, 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 BYETTA doit être interrompu immédiatement et une prise en charge adéquate doit être instaurée. Le traitement par BYETTA ne devrait pas être repris si la pancréatite est confirmée. Il convient d'envisager un antidiabétique autre que BYETTA chez les patients ayant des antécédents de pancréatite et chez ceux qui présentent d'autres facteurs de risque de pancréatite (p. ex., lithiase biliaire, alcoolisme ou hypertriglycéridémie).

Généralités

BYETTA n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui nécessitent une insulinothérapie.

BYETTA n'est pas un substitut de l'insuline. Des cas d'hyperglycémie aiguë ou d'acidocétose ont été signalés chez des patients insulinodépendants qui sont passés de l'insuline à BYETTA.

On dispose de peu de données cliniques sur l'utilisation de BYETTA chez les patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) est ≤ 25 kg/m^2.

Carcinogenèse et mutagenèse

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

Chez des rates ayant reçu de l'exénatide pendant 2 ans, une augmentation apparente du nombre d'adénomes bénins des cellules C de la thyroïde a été observée à la dose la plus élevée correspondant à une exposition systémique 130 fois supérieure à celle de l'humain à la dose maximale recommandée de 20 µg/jour, d'après l'aire sous la courbe (ASC). Cette incidence 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 ni chez les souris des deux sexes à une exposition systémique au moins 95 fois supérieure à celle de l'humain à la dose maximale recommandée de 20 µg/jour, d'après l'ASC (voir PARTIE II : section TOXICOLOGIE).

D'autres agonistes du récepteur du GLP-1 ont été associés à la survenue de tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes ou carcinomes) chez des rats et des souris à des valeurs

d’exposition pertinentes sur le plan clinique. La portée de ces résultats pour l'humain n'a pas encore été déterminée. Jusqu'à ce que l'on dispose de plus de données à long terme chez l'humain, BYETTA ne doit pas être administré aux patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou chez les patients atteints d’un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2).

Fonction cardiovasculaire

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (classe III ou plus de la *New York Heart Association* [NYHA]) et ceux présentant des antécédents cliniques significatifs de maladie cardiaque ou ayant présenté une maladie cardiaque évolutive au cours de la dernière année ont été exclus des études cliniques de base ayant porté sur BYETTA. La prudence est donc de mise lors de l'administration de BYETTA à cette population de patients.

Augmentation de la fréquence cardiaque : Une augmentation de la fréquence cardiaque moyenne allant jusqu'à 10 battements par minute (bpm) a été signalée lors de l’emploi de BYETTA dans le cadre d’un essai clinique mené auprès de sujets en santé ayant été soumis à une série d'ECG. Chez les patients diabétiques ayant fait l'objet d'une surveillance de la fréquence cardiaque durant 24 heures, les modifications moyennes de la fréquence cardiaque sur 24 heures par rapport aux valeurs de départ ont été de + 2 bpm et de – 1 bpm avec BYETTA et le placebo, respectivement, après 12 semaines. En raison du nombre limité de données cliniques acquises chez les patients atteints de maladies cardiaques susceptibles d’être aggravées par une augmentation de la fréquence cardiaque, comme la cardiopathie ischémique ou la tachyarythmie, la prudence est de mise chez ces patients (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Allongement de l'intervalle PR : Un allongement de l'intervalle PR moyen allant jusqu'à 7 ms a été signalé lors de l’emploi de BYETTA dans le cadre d’un essai clinique portant sur l'administration d'une dose unique à des sujets en santé. Au cours de la période d'observation de 24 heures de cette étude, l'incidence de bloc auriculoventriculaire (AV) du premier degré a été supérieure avec BYETTA qu’avec le placebo. La portée clinique de ces modifications n'a pas été complètement élucidée; toutefois, en raison de l’expérience clinique restreinte chez les patients présentant déjà une anomalie du système de conduction (comme un bloc AV du premier degré marqué ou bloc AV du deuxième ou troisième degré) ou un trouble du rythme cardiaque (comme une tachyarythmie), la prudence est de mise chez ces patients (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Des cas de bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré ont été signalés après la commercialisation de BYETTA (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque pour connaître tous les résultats concernant l'électrophysiologie cardiaque.

Généralités : Les médecins qui prescrivent des médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque ou allongent l'intervalle PR doivent aviser leurs patients de la nature et des répercussions de ces modifications à l'ECG, des atteintes et des maladies sous-jacentes qui constituent des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses prévues ou établies, des symptômes évocateurs d’une arythmie, des stratégies de prise en charge des risques, et de toute autre information pertinente concernant l'utilisation du médicament prescrit.

Troubles endocriniens et métaboliques

Hypoglycémie

Emploi avec une sulfonylurée : Lorsque BYETTA a été employé en association avec une sulfonylurée, l'incidence des hypoglycémies a été plus élevée que celle observée lors de l'administration d'un placebo en association avec une sulfonylurée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Pour diminuer le risque d'hypoglycémie lié à l'emploi de BYETTA en association avec une sulfonylurée, une diminution de la dose de sulfonylurée peut être envisagée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Emploi avec la metformine et une sulfonylurée : Lorsque BYETTA a été employé en association avec de la metformine et une sulfonylurée, l'incidence des hypoglycémies a été inférieure chez les sujets dont la dose de sulfonylurée avait été diminuée avant l'instauration du traitement par BYETTA. Pour diminuer le risque d'hypoglycémie lié à l'emploi de BYETTA en association avec une sulfonylurée, une diminution de la dose de sulfonylurée peut être envisagée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Emploi avec la metformine : Lorsque BYETTA a été employé en association avec la metformine, aucune augmentation de l'incidence des hypoglycémies n'a été observée comparativement à celle observée avec un placebo en association avec la metformine.

BYETTA doit être administré avec prudence dans les situations suivantes, en raison du risque d'hypoglycémie :

- Insuffisance hypophysaire ou surrénalienne
- Malnutrition, inanition, apport alimentaire irrégulier, carence alimentaire ou état d'affaiblissement
- Exercice musculaire intense
- Consommation excessive d'alcool

Perte de poids

Une perte de poids rapide de > 1,5 kg par semaine a été signalée chez les patients traités par l'exénatide. Une perte de poids aussi rapide peut avoir des conséquences néfastes.

Perte du contrôle de la glycémie

Chez les patients dont la glycémie était stabilisée avec BYETTA, une perte du contrôle de la glycémie peut être observée à la suite d'un stress comme de la fièvre, un traumatisme, une infection ou une chirurgie. Dans de tels cas, il peut être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par BYETTA et d'administrer de l'insuline.

Troubles gastro-intestinaux

BYETTA 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. L'emploi de BYETTA n'est donc pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale grave.

BYETTA peut ralentir la vidange gastrique et diminuer ainsi le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale (voir Interactions médicament–médicament).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, avertissement en caractères gras.

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou chronique. Voir également Pharmacocinétique, Populations et situations particulières.

Système immunitaire

Certains patients produisent des anticorps anti-exénatide à la suite d'un traitement par BYETTA, ce qui concorde avec les propriétés potentiellement immunogènes des agents pharmaceutiques à base de protéines ou de peptides. Ces patients pourraient présenter un risque accru d'effets indésirables comme des réactions au point d'injection. D'autres réactions allergiques ont été observées chez des patients pour qui on ne savait pas s'ils avaient ou non développé des anticorps anti-exénatide. Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de réactions d'hypersensibilité graves (p. ex., anaphylaxie et œdème de Quincke) chez des patients traités par BYETTA. En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement par BYETTA doit être interrompu et un médecin doit être consulté dans les plus brefs délais. Voir Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.

Considérations périopératoires

Voir la section Troubles endocriniens et métaboliques – Perte du contrôle de la glycémie.

Fonction rénale

Des effets indésirables liés à une atteinte de la fonction rénale ont été spontanément signalés, notamment une hausse du taux de créatinine sérique, 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 événements sont survenus chez des patients recevant un ou plusieurs agents pharmacologiques reconnus pour altérer la fonction rénale ou l'hydratation, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les diurétiques. Certains événements sont survenus chez des patients souffrant de nausées, de vomissements ou de diarrhée, avec ou sans déshydratation. Le rétablissement de la fonction rénale a été observé dans de nombreux cas à la suite de l'instauration d'un traitement de soutien et de l'interruption du traitement par les agents potentiellement responsables de l'événement indésirable, dont BYETTA.

Comme le traitement par BYETTA peut provoquer des nausées et des vomissements accompagnés d'une hypovolémie transitoire pouvant nuire à la fonction rénale, la prudence est de mise lorsqu'un traitement par BYETTA est instauré ou que la dose de ce médicament est augmentée de 5 µg à 10 µg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min). BYETTA doit être administré avec prudence aux patients ayant subi une transplantation rénale. Voir CONTRE-INDICATIONS.

Troubles cutanés

Des éruptions cutanées et des réactions au point d'injection ont été signalées chez les patients ayant reçu BYETTA. Voir EFFETS INDÉSIRABLES.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. L'emploi de BYETTA n'est donc pas recommandé durant la grossesse.

D'après les données animales, BYETTA peut exercer des effets néfastes sur le fœtus (voir Partie II : section TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes qui allaitent. L'emploi de BYETTA n'est donc pas recommandé chez ces patientes (voir Partie II : section TOXICOLOGIE).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BYETTA n'ont pas été établies chez les enfants. L'emploi de BYETTA n'est donc pas recommandé chez cette population de patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : BYETTA a été étudié chez un nombre restreint de patients de 65 ans et plus, et chez peu de patients de 75 ans et plus. Dans les essais cliniques sur BYETTA, une incidence plus élevée d'effets indésirables, y compris des hypoglycémies et des nausées, a été observée chez les sujets de plus de 65 ans comparativement aux patients plus jeunes. Une plus grande sensibilité ne peut pas être exclue dans cette population. Voir aussi POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques.

Fonction cardiovasculaire – Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou d'une autre maladie cardiaque :
BYETTA doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (classe III ou plus de la *New York Heart Association* [NYHA]) et à ceux présentant des antécédents cliniques significatifs de maladie cardiaque ou ayant présenté une maladie cardiaque évolutive au cours de la dernière année. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire.

Surveillance et épreuves de laboratoire
L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par BYETTA et périodiquement par la suite, au besoin.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Trois essais cliniques de base, randomisés, à double insu, contrôlés par placebo ont été menés pendant 30 semaines afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de BYETTA chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant un IMC de 27 à 45 kg/m^2 inclusivement, et dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement à l'aide des doses maximales efficaces de metformine en monothérapie (étude 112), de sulfonylurée en monothérapie (étude 113) ou de metformine en association avec une sulfonylurée (étude 115).

Dans les trois essais cliniques de base, contrôlés par placebo, les effets indésirables observés le plus couramment chez les patients traités par BYETTA ont été les nausées, l'hypoglycémie, les vomissements, la diarrhée, l'agitation, les étourdissements, les maux de tête et la dyspepsie. Les effets indésirables ont généralement été d'intensité légère ou modérée. Au cours des essais de base, l'incidence des nausées était dose-dépendante et celles-ci étaient plus fréquentes durant les premières semaines de traitement par l'exénatide ou après une augmentation de la dose.

Dans ces trois essais de base, le taux d'abandon du traitement en raison d'un effet indésirable lié au traitement a été plus élevé chez les patients traités par BYETTA que chez ceux ayant reçu le placebo : étude 112 (4,9 % par rapport à 0,9 %); étude 113 (8,7 % par rapport à 3,3 %); étude 115 (7,0 % par rapport à 4,0 %). Parmi les patients traités par BYETTA, les troubles gastro-intestinaux représentaient l'effet indésirable lié au traitement ayant mené le plus fréquemment à l'abandon du traitement (3,1 %, 4,7 % et 3,9 % dans les études 112, 113 et 115, respectivement). Les nausées étaient le principal trouble gastro-intestinal ayant mené à l'abandon du traitement au cours de ces trois essais cliniques (1,8 %, 3,1 % et 2,7 % dans les études 112, 113 et 115, respectivement).

Effets indésirables signalés au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés à ceux observés lors des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Le tableau 1 dresse la liste des effets indésirables liés au traitement qui ont été signalés dans les trois essais de base, indépendamment de l'évaluation de la causalité. Les effets indésirables signalés chez ≥ 2 % des patients et à une fréquence plus élevée chez les patients traités par BYETTA (5 µg ou 10 µg) que chez ceux ayant reçu le placebo dans au moins un de ces essais figurent dans ce tableau.

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement signalés chez ≥ 2 % des patients et à une fréquence plus élevée chez les patients traités par BYETTA que chez ceux ayant reçu le placebo dans le cadre de trois essais contrôlés par placebo de 30 semaines

Système organique/terme privilégié	Étude 112[a] (N = 336)			Étude 113[b] (N = 377)			Étude 115[c] (N = 733)		
	Placebo (n = 113)	5 µg (n = 110)	10 µg (n = 113)	Placebo (n = 123)	5 µg (n = 125)	10 µg (n = 129)	Placebo (n = 247)	5 µg (n = 245)	10 µg (n = 241)
	%			%			%		
Troubles de l'oreille et du labyrinthe									
Mal d'oreille	2,7	0,9	1,8	0,8	2,4	1,6	0,8	0,4	0,0
Troubles oculaires									
Cataracte unilatérale	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	2,3	0,4	0,0	0,0
Troubles gastro-intestinaux									
Distension abdominale	0,9	0,9	1,8	0,8	0,8	1,6	0,8	0,8	2,9
Douleur abdominale (NSA)	0,9	1,8	1,8	3,3	0,0	0,8	0,4	2,0	2,1
Douleur abdominale haute	3,5	0,9	1,8	0,0	2,4	1,6	0,8	0,8	1,7
Constipation	3,5	2,7	3,5	3,3	1,6	9,3	3,6	3,7	2,9
Diarrhée (NSA)	8,0	11,8	15,9	4,1	11,2	8,5	6,5	10,2	17,4
Dyspepsie	5,3	1,8	4,4	1,6	4,8	4,7	2,8	6,5	7,9
Flatulence	0,9	2,7	0,0	1,6	0,0	2,3	1,2	2,4	1,2
Gastrite (NSA)	1,8	0,0	1,8	0,8	0,0	3,1	0,0	0,4	1,2
Reflux gastro-œsophagien	0,9	3,6	3,5	0,0	1,6	2,3	0,8	2,9	3,3
Nausées	23,0	36,4	45,1	7,3	39,2	51,2	20,6	39,2	48,5
Vomissements (NSA)	3,5	10,9	11,5	2,4	9,6	13,2	4,5	14,7	13,7
Troubles généraux et réactions au point d'injection									
Douleur thoracique	0,0	0,9	0,9	0,8	0,8	2,3	0,8	0,8	0,8
Fatigue	3,5	1,8	3,5	3,3	4,8	2,3	3,2	6,5	4,6
Agitation	0,9	4,5	1,8	1,6	12,0	14,7	6,9	8,6	11,6
Symptômes pseudogrippaux	1,8	4,5	0,9	2,4	2,4	3,1	2,4	3,3	2,5
Ecchymoses au point d'injection	7,1	5,5	2,7	4,9	4,0	5,4	2,8	5,7	5,4
Prurit au point d'injection	0,0	1,8	0,0	0,0	2,4	1,6	0,4	1,2	0,0
Malaise	0,9	1,8	0,9	0,0	0,8	4,7	0,4	0,4	0,8
Pyrexie	1,8	4,5	1,8	1,6	2,4	0,8	0,8	2,0	0,8
Frissons	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	3,9	0,8	0,4	0,4
Faiblesse	0,0	1,8	1,8	3,3	5,6	1,6	1,6	4,5	3,3
Troubles du système immunitaire									
Allergies saisonnières	0,0	0,0	1,8	0,8	0,8	2,3	0,4	1,6	0,8
Infections et infestations									
Gastro-entérite (NSA)	0,9	1,8	2,7	0,8	0,8	4,7	4,0	0,4	1,7
Gastro-entérite virale (NSA)	1,8	3,6	1,8	1,6	3,2	4,7	1,2	4,1	2,1
Grippe	1,8	2,7	2,7	0,8	2,4	3,9	4,5	2,4	1,7
Rhinopharyngite	9,7	9,1	4,4	8,1	8,8	5,4	8,1	7,3	6,6
Sinusite (NSA)	5,3	4,5	6,2	4,1	8,8	4,7	6,9	6,5	4,1
Infection des voies respiratoires supérieures (NSA)	10,6	13,6	9,7	9,8	9,6	10,9	19,4	11,4	17,4
Infection virale des voies respiratoires supérieures (NSA)	0,0	0,0	0,0	1,6	4,0	0,8	0,0	0,4	0,4
Infection des voies urinaires (NSA)	3,5	2,7	0,0	2,4	2,4	2,3	2,0	4,1	2,9
Vaginite**	0,0	0,0	2,2	4,3	0,0	0,0	0,9	1,0	0,0
Vaginose fongique (NSA)**	2,2	1,9	4,4	0,0	3,9	0,0	1,8	1,0	2,0
Épreuves de laboratoire									
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	4,4	1,8	0,0	0,8	0,8	0,0	0,8	0,8	2,9

Système organique/terme privilégié	Étude 112[a] (N = 336)			Étude 113[b] (N = 377)			Étude 115[c] (N = 733)		
	Placebo (n = 113)	5 µg (n = 110)	10 µg (n = 113)	Placebo (n = 123)	5 µg (n = 125)	10 µg (n = 129)	Placebo (n = 247)	5 µg (n = 245)	10 µg (n = 241)
	%			%			%		
Hausse de la créatinine sérique	3,5	1,8	2,7	0,8	6,4	3,1	3,2	2,0	1,7
Métabolisme									
Diminution de l'appétit (NSA)	0,9	0,0	1,8	0,0	0,8	0,8	0,0	2,0	1,7
Hypoglycémie (NSA)	5,3	4,5	5,3	3,3	14,4	35,7	12,6	19,2	27,8
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs									
Arthralgie	9,7	1,8	5,3	3,3	4,0	1,6	3,6	3,3	3,3
Dorsalgie	2,7	2,7	6,2	3,3	2,4	2,3	2,8	2,0	2,9
Crampes musculaires	1,8	0,0	0,0	1,6	2,4	3,9	1,2	2,9	1,7
Myalgie	1,8	1,8	2,7	0,0	0,8	0,8	2,4	0,8	0,8
Douleur dans les membres	6,2	0,9	4,4	4,9	6,4	3,1	4,5	3,7	2,9
Tendinite	0,0	2,7	0,9	0,0	0,8	0,8	0,4	0,4	1,7
Troubles du système nerveux									
Étourdissements	6,2	9,1	4,4	6,5	15,2	14,7	6,1	6,1	6,6
Céphalée (NSA)	7,1	6,4	6,2	6,5	8,8	7,8	4,9	11,0	7,5
Hypoesthésie	0,9	0,0	2,7	2,4	0,8	0,0	0,4	1,6	1,7
Troubles psychiatriques									
Anxiété	1,8	0,9	3,5	2,4	0,0	3,9	1,6	1,2	0,8
Dépression	0,9	2,7	0,0	1,6	1,6	3,1	0,8	0,8	1,7
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins									
Ménopause artificielle**	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Endométriose**	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dysfonction érectile (NSA)*	0,0	1,8	0,0	1,3	1,4	2,7	0,0	0,0	0,7
Irrégularité menstruelle**	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	1,0
Hémorragie utérine**	0,0	1,9	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hémorragie vaginale**	0,0	1,9	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux									
Toux	2,7	4,5	3,5	2,4	0,8	2,3	2,8	3,3	2,5
Congestion nasale	0,9	1,8	2,7	0,8	2,4	0,0	0,4	1,2	0,4
Hypersécrétion des sinus paranasaux	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,3	0,0	0,0	0,0
Pharyngite	6,2	5,5	3,5	0,8	3,2	3,9	2,4	2,9	3,3
Congestion sinusale	0,0	4,5	2,7	4,1	0,0	1,6	2,8	2,9	1,7
Troubles cutanés et sous-cutanés									
Dermatite de contact	0,9	0,0	2,7	0,8	0,8	0,0	0,0	1,2	0,8
Prurit (NSA)	1,8	0,9	0,0	1,6	2,4	2,3	0,8	0,0	0,4
Éruptions prurigineuses	0,0	0,0	0,0	1,6	3,2	0,0	0,0	0,4	0,0
Transpiration accrue	2,7	0,9	1,8	0,8	2,4	7,8	0,8	3,3	2,9
Troubles vasculaires									
Aggravation de l'hypertension	0,9	0,0	1,8	4,9	4,0	2,3	1,2	4,9	2,1
Hypertension (NSA)	1,8	2,7	0,9	0,0	3,2	3,1	0,8	0,8	0,4

NSA : non spécifié par ailleurs

[a] Étude 112 : BYETTA + metformine

[b] Étude 113 : BYETTA + sulfonylurée

[c] Étude 115 : BYETTA + metformine et sulfonylurée

* Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les hommes. Étude 112 : Nombre total d'hommes ayant reçu le placebo = 67, la dose de 5 µg = 57, et la dose de 10 µg = 68. Étude 113 : Nombre total d'hommes ayant reçu le placebo = 77, la dose de 5 µg = 74, et la dose de 10 µg = 74. Étude 115 : Nombre total d'hommes ayant reçu le placebo = 138, la dose de 5 µg = 145, et la dose de 10 µg = 143.

** Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les femmes. Étude 112 : Nombre total de femmes ayant reçu le placebo = 46, la dose de 5 µg = 53, et la dose de 10 µg = 45. Étude 113 : Nombre total de femmes ayant reçu le placebo = 46,

la dose de 5 µg = 51, et la dose de 10 µg = 55. Étude 115 : Nombre total de femmes ayant reçu le placebo = 109, la dose de 5 µg = 100, et la dose de 10 µg = 98.

Dans trois études de prolongation ouvertes menées à la suite des trois études cliniques de base contrôlées par placebo, les sujets traités par BYETTA en association avec la metformine ou une sulfonylurée, ou les deux, pendant un maximum de 52 semaines de plus ont présenté des effets indésirables similaires à ceux observés dans les études de base contrôlées par placebo de 30 semaines.

Effets indésirables peu fréquents signalés au cours des études cliniques

Voici une liste des effets indésirables peu fréquents liés au traitement qui ont été signalés dans les trois études de base. Les effets indésirables signalés à une fréquence ≥ 1 % et < 2 % et plus souvent chez les patients traités par BYETTA (5 µg ou 10 µg) que chez ceux ayant reçu le placebo figurent dans cette liste.

Emploi en association avec la metformine (étude 112)
Troubles cardiaques : palpitations.
Troubles endocriniens : hypogonadisme masculin*.
Troubles oculaires : vision brouillée.
Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleur abdominale (NSA), douleur abdominale basse, aggravation de la dyspepsie.
Troubles généraux et réactions au point d'injection : prurit au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, enflure au point d'injection, malaise, faiblesse.
Troubles du système immunitaire : allergies saisonnières.
Infections et infestations : cellulite, infection fongique (NSA), herpès, infection des ganglions lymphatiques, infection fongique unguéale (NSA), pneumonie (NSA), abcès cutanés et sous-cutanés (NSA), infection virale (NSA).
Lésions, intoxication et complications liées à l'administration : dorsalgie (NSA), coup de soleil.
Épreuves de laboratoire : hausse du taux sanguin de phosphore, hausse du taux sanguin d'acide urique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit (NSA), hyperlipidémie (NSA).
Troubles du système nerveux : migraine (NSA), neuropathie (NSA), sciatique.
Troubles rénaux et urinaires : hématurie.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : ménométrorragie**, dysfonction érectile (NSA)*, prostatomégalie*, troubles utérins (NSA)**, hémorragie vaginale**.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion des voies respiratoires.
Troubles cutanés et sous-cutanés : durillons, folliculite.
Troubles vasculaires : aggravation de l'hypertension.
* Étude 112 : Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les hommes. Nombre total d'hommes ayant reçu le placebo = 67, la dose de 5 µg = 57, et la dose de 10 µg = 68. ** Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les femmes. Nombre total de femmes ayant reçu le placebo = 46, la dose de 5 µg = 53, et la dose de 10 µg = 45.

Emploi en association avec une sulfonylurée (étude 113)
Troubles oculaires : conjonctivite, rétinopathie diabétique, vision brouillée.
Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, sécheresse buccale, aggravation de la dyspepsie, éructation, selles liquides, aggravation du reflux gastro-œsophagien, trouble dentaire

(NSA), mal de dents.
Troubles généraux et réactions au point d'injection : chutes, érythème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, douleur au point d'injection, œdème périphérique, douleur (NSA).
Infections et infestations : infection oculaire (NSA), infection fongique (NSA), pharyngite streptococcique, vaginite bactérienne (NSA)**, vulvovaginite (NSA)**.
Lésions, intoxication et complications liées à l'administration : surdosage accidentel, luxation, accident de la route.
Épreuves de laboratoire : sang dans les selles, hausse du taux sanguin de potassium, hausse du taux sanguin d'acide urique, élévation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation du nombre de monocytes, hausse du taux d'antigène prostatique spécifique*, anomalie du pouls (NSA), prise de poids.
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleur thoracique, aggravation de l'arthrose.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont les kystes et les polypes) : cancer de la prostate (NSA)*.
Troubles du système nerveux : dysgueusie, aggravation des céphalées (NSA), syncope.
Troubles psychiatriques : nervosité, dysfonction érectile psychogène*.
Troubles rénaux et urinaires : hématurie.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : induration prostatique*.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : aggravation de l'asthme, laryngite (NSA), congestion des voies respiratoires supérieures.
Troubles cutanés et sous-cutanés : sueurs froides.
* Étude 113 : Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les hommes. Nombre total d'hommes ayant reçu le placebo = 77, la dose de 5 µg = 74, et la dose de 10 µg = 74. ** Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les femmes. Nombre total de femmes ayant reçu le placebo = 46, la dose de 5 µg = 51, et la dose de 10 µg = 55.

Emploi en association avec la metformine et une sulfonylurée (étude 115)
Troubles cardiaques : palpitations.
Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale haute, aggravation de la dyspepsie, gastrite (NSA), selles liquides.
Troubles généraux et réactions au point d'injection : sensation de chaleur, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, léthargie.
Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament, allergies saisonnières.
Infections et infestations : bronchite aiguë (NSA), infection fongique (NSA), herpès, infection fongique unguéale (NSA), pharyngite streptococcique, pneumonie (NSA), vaginite**, vaginite fongique (NSA)**.
Lésions, intoxication et complications liées à l'administration : éraflures (NSA), cloques, lésion d'un membre (NSA).
Épreuves de laboratoire : hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux sanguin d'acide urique, élévation de la gamma-glutamyltransférase, hausse du taux d'hématocrite, baisse du taux d'hémoglobine.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré mal maîtrisé.
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : spasmes musculaires, douleur au cou, syndrome de la coiffe des rotateurs, tendinite.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont les kystes et les polypes) : cancer de l'ovaire (NSA)**.
Troubles du système nerveux : hypoesthésie, paresthésie, céphalées dues à la sinusite,

tremblements.
Troubles psychiatriques : confusion, dépression, insomnie, symptômes de stress.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : aménorrhée (NSA)**, dysménorrhée**, prurit génital féminin**, ménorragie**, hémorragie postménopausique**, prolapsus utérin**, kyste vaginal**, pertes vaginales**.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale, rhinite allergique (NSA).
Troubles cutanés et sous-cutanés : contusion, dermatite de contact, sécheresse de la peau, éruption cutanée (NSA).
Circonstances sociales : ménopause**.
* Étude 115 : Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les hommes. Nombre total d'hommes ayant reçu le placebo = 138, la dose de 5 µg = 145, et la dose de 10 µg = 143. ** Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les femmes. Nombre total de femmes ayant reçu le placebo = 109, la dose de 5 µg = 100, et la dose de 10 µg = 98.

Effets indésirables graves et rares liés au traitement

La liste suivante présente les effets indésirables **graves** liés au traitement qui ont été signalés à une fréquence de < 1 % et plus souvent chez les patients traités par BYETTA (5 µg ou 10 µg) que chez ceux ayant reçu le placebo.

Emploi en association avec la metformine (étude 112)
Troubles gastro-intestinaux : gastrite (NSA).
Troubles hépatobiliaires : lithiase biliaire.
Infections et infestations : cellulite, pyélonéphrite (NSA).
Lésions, intoxication et complications liées à l'administration : intoxication par un agent thérapeutique.
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : spondylose.
Troubles vasculaires : thrombose veineuse iliaque.

Emploi en association avec une sulfonylurée (étude 113)
Troubles gastro-intestinaux : diverticulite (NSA).
Troubles hépatobiliaires : lithiase biliaire.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie.
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : hernie du disque intervertébral.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont les kystes et les polypes) : leucémie myéloïde aiguë (NSA).
Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, convulsions (NSA), syncope.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : endométriose**.
** Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les femmes. Nombre total de femmes ayant reçu le placebo = 46, la dose de 5 µg = 51, et la dose de 10 µg = 55.

Emploi en association avec la metformine et une sulfonylurée (étude 115)
Troubles cardiaques : angine de poitrine, angine instable, coronaropathie (NSA), aggravation d'une coronaropathie, tachycardie ventriculaire.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges.
Troubles gastro-intestinaux : appendicite, perforation de l'appendice, diverticulite (NSA), hémorragie gastro-intestinale (NSA), pancréatite aiguë, hémorragie du tractus gastro-intestinal supérieur, vomissements (NSA).

Troubles hépatobiliaires : cholécystite aiguë (NSA).
Infections et infestations : cellulite, infection rénale (NSA), septicémie à staphylocoques.
Lésions, intoxication et complications liées à l'administration : lésion à un membre (NSA), rupture tendineuse.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont les kystes et les polypes) : tumeur cérébrale (NSA), cancer du côlon (NSA), cancer gastrique (NSA), cancer de l'ovaire (NSA).
Troubles du système nerveux : étourdissements, accident ischémique transitoire.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prolapsus utérin**.
** Indique que l'effet indésirable n'a été observé que chez les femmes. Nombre total de femmes ayant reçu le placebo = 109, la dose de 5 µg = 100, et la dose de 10 µg = 98.

Immunogénicité

À la 30e semaine, 43,2 %, 40,8 % et 48,5 % des patients traités par l'exénatide dans les études 112, 113 et 115, respectivement, ont développé des anticorps attribuables au traitement. L'incidence la plus élevée d'anticorps anti-exénatide a été observée à la 18e semaine au cours des trois études (48,6 %, 48,2 % et 49,8 %, respectivement).

L'effet des anticorps anti-exénatide sur l'efficacité de BYETTA n'a pas été établi; cependant, lorsqu'un patient a encore plus de difficulté à contrôler sa glycémie ou qu'il n'arrive pas à obtenir le contrôle glycémique souhaité, un traitement par un autre agent antihyperglycémiant doit être envisagé. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire.

Réactions au point d'injection

Dans l'étude 112, des effets indésirables au point d'injection ont été signalés chez 9,7 % des sujets recevant le placebo et chez 9,4 % des patients traités par BYETTA (population en intention de traiter). Dans l'étude 113, 6,5 % des sujets recevant le placebo et 9,8 % des patients traités par BYETTA ont présenté des effets indésirables au point d'injection (ecchymoses, prurit, érythème, hémorragies, douleur et enflure au point d'injection). Dans l'étude 115, 4,5 % des sujets ayant reçu le placebo par rapport à 7,4 % des patients traités par BYETTA ont eu des effets indésirables au point d'injection (ecchymoses, sensation de brûlure, hémorragies, douleur et prurit au point d'injection). Les ecchymoses ont été l'effet indésirable au point d'injection le plus souvent observé dans tous les groupes de traitement au cours des trois études. Aucun sujet n'a été retiré de l'étude en raison d'un effet indésirable découlant d'une réaction au point d'injection.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

La section qui suit fait état des effets indésirables graves et inattendus d'intérêt particulier qui n'ont pas déjà été mentionnés dans la section portant sur les effets indésirables signalés au cours des études cliniques. Étant donné que ces effets ont été signalés volontairement par une population de patients de taille indéterminée, il n'est généralement pas possible d'estimer avec justesse leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : syndrome coronarien aigu, infarctus aigu du myocarde, insuffisance aortique, sténose aortique, arythmie, artériosclérose des artères coronaires, fibrillation auriculaire,

flutter auriculaire, tachycardie auriculaire, bloc auriculoventriculaire, bloc auriculoventriculaire complet, dissociation auriculoventriculaire, bradycardie, bloc de branche gauche, bloc de branche droit, anévrisme cardiaque, arrêt cardiaque, trouble cardiaque, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, fluttter cardiaque, tamponnade cardiaque, valvulopathie, trouble ventriculaire, choc cardiogénique, insuffisance cardiopulmonaire, arrêt cardio-respiratoire, cardiomégalie, cardiomyopathie, maladie cardiovasculaire, cardiomyopathie congestive, cœur pulmonaire, insuffisance coronarienne, occlusion coronarienne, sténose coronarienne, thrombose coronarienne, dissociation électromécanique, extrasystoles, thrombus intracardiaque, cardiomyopathie ischémique, dysfonction ventriculaire gauche, valvulopathie mitrale, insuffisance mitrale, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, myocardite, péricardite, épanchement péricardique, hémorragie péricardique, maladie du sinus, arrêt sinusal, arythmie sinusale, tachycardie sinusale, cardiomyopathie de stress, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, tachyarythmie, tachycardie, dysfonction ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire, hypertrophie ventriculaire, hypokinésie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, syndrome de Wolff-Parkinson-White.
Troubles généraux et réactions au point d'injection : décès cardiaque, mort subite cardiaque.
Épreuves de laboratoire : hausse du taux sanguin de calcitonine, hausse du taux sanguin de créatinine phosphokinase, baisse de la tension artérielle, hausse de la tension artérielle, cathétérisme cardiaque, anomalie de l'électrocardiogramme ambulatoire, mauvaise progression de l'onde R à l'électrocardiogramme, anomalies du segment ST à l'électrocardiogramme, fréquence cardiaque anormale, baisse de la fréquence cardiaque, hausse de la fréquence cardiaque, irrégularité de la fréquence cardiaque, absence de pouls, baisse de la tension différentielle.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont les kystes et les polypes) : adénocarcinome du pancréas, tumeur bénigne de la thyroïde, tumeur bénigne du pancréas, carcinome du pancréas, cancer du pancréas métastatique, tumeur du pancréas, tumeur neuroendocrine du pancréas, cancer de la thyroïde, cancer de la thyroïde métastatique, tumeur de la thyroïde.
Troubles du système nerveux : neuropathie autonome cardiaque.
Interventions chirurgicales et médicales : remplacement de la valve aortique, ablation cardiaque, chirurgie cardiaque, implantation d'un stimulateur cardiaque, pontage aortocoronarien, pose d'une endoprothèse coronarienne, revascularisation coronarienne.

Un lien de cause à effet a été établi entre les effets indésirables suivants et l'exposition au médicament.

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleur abdominale, pancréatite aiguë, constipation, flatulence, pancréatite hémorragique et nécrosante entraînant parfois la mort.
Troubles généraux et réactions au point d'injection : réactions au point d'injection.
Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique.
Épreuves de laboratoire : élévation du RIN liée à l'usage concomitant de warfarine, certains rapports ont fait état de saignement.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation (généralement accompagnée de nausées, de vomissements 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, aggravation d'une insuffisance rénale chronique (nécessitant parfois une hémodialyse), insuffisance rénale, transplantation rénale et dysfonction du greffon rénal.
Troubles cutanés et sous-cutanés : alopécie, œdème de Quincke, prurit ou urticaire généralisé,

éruption maculaire ou papulaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

BYETTA peut ralentir la vidange gastrique, ce qui peut diminuer le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale. BYETTA doit être administré avec prudence chez les patients qui prennent des médicaments par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide. Dans le cas des médicaments par voie orale dont l'efficacité repose sur une concentration seuil, comme les antibiotiques, les patients doivent être informés de les prendre au moins 1 heure avant l'injection de BYETTA. Si ces médicaments doivent être administrés avec de la nourriture, il faut mentionner aux patients de les prendre avec un repas ou une collation lorsque BYETTA n'est pas administré.

Les interactions médicamenteuses entre BYETTA et la metformine ou une sulfonylurée n'ont pas fait l'objet d'études pharmacocinétiques spécifiques.

Interactions médicament–médicament

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque : Dans une étude clinique menée chez des sujets en santé ayant reçu une dose unique d'exénatide, BYETTA a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque allant jusqu'à 10 battements par minute (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). Aucune étude sur les interactions médicament-médicament n'a évalué l'effet sur la fréquence cardiaque de l'administration concomitante de BYETTA et d'autres médicaments pouvant augmenter la fréquence cardiaque (p. ex., les sympathomimétiques). Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de BYETTA et de ces médicaments.

Médicaments qui allongent l'intervalle PR : Dans une étude clinique menée chez des sujets en santé ayant reçu une dose unique d'exénatide, BYETTA a été associé à un allongement de l'intervalle PR allant jusqu'à 7 ms (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). Aucune étude n'a évalué l'effet sur l'intervalle PR de l'administration concomitante de BYETTA et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR (dont les antiarythmiques, les inhibiteurs calciques, les bêta-bloquants, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la protéase du VIH). Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de BYETTA et de ces médicaments.

Généralités : Il convient de consulter les sources d'information à jour afin de connaître la liste complète de tous les médicaments pouvant augmenter la fréquence cardiaque, allonger l'intervalle PR ou provoquer des déséquilibres électrolytiques.

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

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : L'administration concomitante de BYETTA (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 allongé le T_{max} d'environ 4 heures par rapport à la lovastatine administrée seule.

Lisinopril : Chez des patients atteints d'hypertension légère ou modérée dont l'état était stabilisé par la prise de lisinopril (5 à 20 mg/jour), l'administration de BYETTA (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 allongé de 2 heures. On n'a noté aucune modification de la tension systolique ou diastolique moyenne sur 24 heures.

Acétaminophène : L'administration d'une dose de 1 000 mg d'élixir d'acétaminophène avec 10 µg de BYETTA a entraîné une diminution de l'ASC de l'acétaminophène de 21 %, 23 %, 24 % et 14 %, respectivement, 0, 1, 2 et 4 heures après l'injection, de même qu'une diminution de la C_{max} de 37 %, 56 %, 54 % et 41 %, respectivement. Le T_{max} a augmenté de 0,6 heure pendant la période de contrôle à 0,9 heure, 4,2 heures, 3,3 heures et 1,6 heure, respectivement. Toutefois, l'ASC, la C_{max} et le T_{max} de l'acétaminophène n'ont pas été modifiés de façon significative lorsque l'acétaminophène était administré 1 heure avant l'injection de BYETTA[2].

Warfarine : Une étude contrôlée de pharmacologique clinique menée auprès de sujets en santé a permis d'observer un retard d'environ 2 heures du T_{max} de la warfarine lorsque celle-ci était administrée 35 minutes après BYETTA. Aucun effet cliniquement significatif sur la C_{max} ou l'ASC de la warfarine n'a été observé et BYETTA n'a exercé aucun effet significatif sur le rapport international normalisé (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 de BYETTA et de la warfarine. Il est recommandé de surveiller étroitement le RIN lors de l'instauration du traitement par BYETTA et de l'ajustement de la dose de cet agent chez les patients prenant de la warfarine.

Contraceptifs oraux combinés (éthinylœstradiol et lévonorgestrel) : Chez les femmes en bonne santé, l'administration d'un contraceptif oral combinant l'éthinylœstradiol et le lévonorgestrel 30 minutes après l'administration de BYETTA a entraîné une réduction de 45 % de la C_{max} de l'éthinylœstradiol, une diminution de 27 % à 41 % de la C_{max} du lévonorgestrel, et un retard du T_{max} allant jusqu'à environ 4,5 h. Cependant, BYETTA n'a exercé aucun effet sur l'ASC de l'éthinylœstradiol ou du lévonorgestrel. Lorsque le contraceptif oral était administré 1 heure avant BYETTA, les profils pharmacocinétiques de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel n'ont pas été modifiés.

Interactions médicament−aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées.

Interactions médicament−plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament−épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament–mode de vie

Lorsque l'exénatide est utilisée 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'administration d'une dose initiale de 5 µg pourrait réduire l'incidence et l'intensité des effets gastro-intestinaux.

Lorsque BYETTA est associé à un traitement par une sulfonylurée, une diminution de la dose de la sulfonylurée peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie).

L'effet de BYETTA sur le ralentissement de la vidange gastrique peut diminuer le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Insuffisance rénale
BYETTA ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 mL/min), y compris aux patients sous dialyse. BYETTA doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 mL/min). Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de BYETTA chez les patients ayant subi une transplantation rénale. Voir la section Dose recommandée et ajustement posologique, ci-dessous.

Personnes âgées (≥ 65 ans)
Une plus grande sensibilité ne peut pas être exclue chez certaines personnes âgées. La prudence s'impose lors de l'instauration du traitement par BYETTA ou de l'augmentation de la dose de 5 µg à 10 µg chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées.

Dose recommandée et ajustement posologique

BYETTA peut être administré à n'importe quel moment dans les 60 minutes **précédant** les repas du matin et du soir (ou les deux principaux repas de la journée, les deux administrations devant être séparées d'au moins 6 heures). BYETTA **ne doit pas** être administré après un repas.

BYETTA devrait être instauré à une dose de 5 µg, deux fois par jour, chez les patients atteints de diabète de type 2 qui reçoivent déjà la metformine, une sulfonylurée ou une association metformine–sulfonylurée. Selon la réponse clinique, la dose de BYETTA peut être augmentée à 10 µg, deux fois par jour, après 1 mois de traitement afin d'améliorer encore plus le contrôle de la glycémie, selon la tolérance du patient. La dose maximale est de 10 µg, deux fois par jour. Si aucune amélioration du contrôle de la glycémie n'est observée après 3 à 4 mois, on doit envisager d'autres options thérapeutiques.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique de BYETTA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 à 80 mL/min). La prudence s'impose lors de l'instauration du traitement par BYETTA ou de l'augmentation de la dose de 5 µg à 10 µg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 mL/min). Voir la section Considérations posologiques, ci-dessus.

Oubli d'une dose
En cas d'oubli d'une dose de BYETTA, le patient doit omettre la dose oubliée et poursuivre le traitement en prenant la prochaine dose normalement prévue.

Administration
Chaque dose de BYETTA doit être administrée par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras.

SURDOSAGE

Les signes et symptômes de surdosage observés après l'injection de doses de 100 µg (10 fois la dose maximale recommandée) 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 (possiblement par voie parentérale) 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 le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'exénatide est un peptide amidé composé de 39 acides aminés. La séquence d'acides aminés de l'exénatide correspond partiellement à celle du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1), une hormone incrétine endogène[6].

Mécanisme 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[12, 24].

L'exénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 qui reproduit plusieurs effets hypoglycémiants des incrétines[18, 19]. *In vitro*, il a été démontré que l'exénatide se lie aux récepteurs humains connus du GLP-1 afin de les activer[11]. La sécrétion *in vivo* d'insuline par les cellules bêta du pancréas est ainsi stimulée par des mécanismes mettant en jeu l'AMP cyclique ou d'autres voies de transmission intracellulaires[11, 13]. La sécrétion d'insuline s'estompe à mesure que la glycémie diminue.

BYETTA améliore le contrôle glycémique en abaissant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale chez les patients atteints de diabète de type 2 par divers mécanismes d'action [8, 15]. BYETTA favorise la sécrétion glucodépendante d'insuline et rétablit la réponse insulinique de première phase. BYETTA inhibe la sécrétion de glucagon durant les périodes d'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2[20]. BYETTA ralentit également la vidange gastrique[2]. 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.

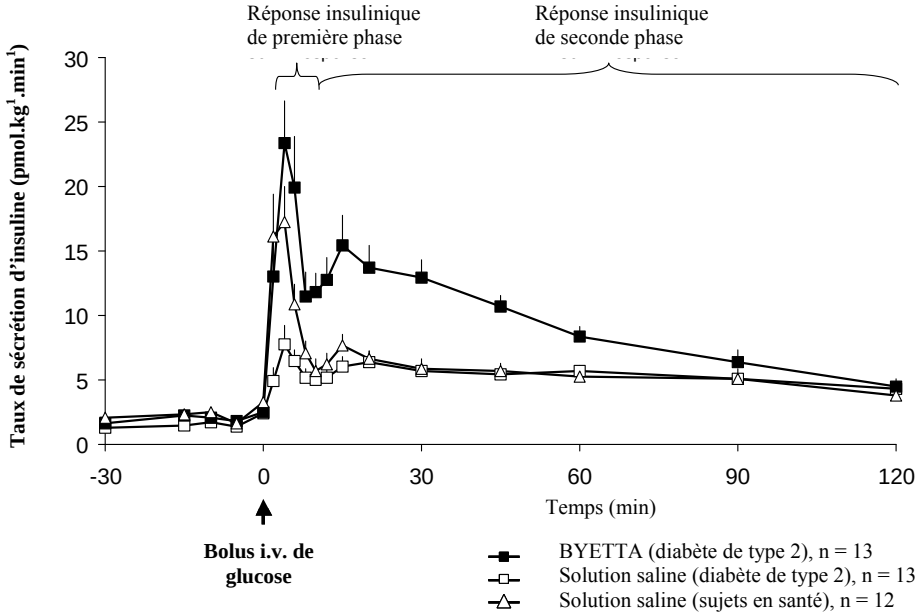
Sécrétion glucodépendante d'insuline : Des études ont démontré que BYETTA favorise la sécrétion d'insuline en présence d'une hyperglycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2[15].

Fonction des cellules bêta : Chez les sujets en santé, une sécrétion accrue d'insuline survient au cours des 10 premières minutes suivant l'administration de glucose par voie intraveineuse (IV). Cette sécrétion, dite « réponse insulinique de première phase » est typiquement absente chez les patients atteints de diabète de type 2. La perte de réponse insulinique de première phase est une anomalie précoce des cellules bêta observée en présence de diabète de type 2[4].

L'administration intraveineuse de BYETTA à des concentrations plasmatiques thérapeutiques a permis de rétablir la réponse insulinique de première phase à l'injection d'un bolus i.v. de glucose chez des patients atteints de diabète de type 2 (figure 1). L'administration de BYETTA a entraîné une augmentation significative des réponses insuliniques de première et de seconde phases chez les patients atteints de diabète de type 2 comparativement aux patients ayant reçu une solution saline ($p < 0,001$ pour les deux groupes)[7].

Dans certaines études cliniques, BYETTA a amélioré la réponse insulinique à jeun (évaluée grâce au modèle d'homéostasie de la fonction des cellules bêta [HOMA-B])[17] ainsi que le rapport proinsuline/insuline[21].

Figure 1 : Taux moyen de sécrétion d'insuline (+ ETM) pendant la perfusion de BYETTA ou de solution saline chez des patients atteints de diabète de type 2 et pendant la perfusion de solution saline chez des sujets en santé



Les patients ont reçu une perfusion i.v. d'insuline pendant 6,5 heures (administration interrompue à [t] = - 30 min) afin de ramener la glycémie aux valeurs normales et une perfusion continue d'exénatide ou de solution saline pendant 5 heures commençant 3 h avant l'administration de glucose sous forme de bolus i.v. (0,3 g/kg pendant 30 s) à t = 0 min.
ETM = erreur-type de la moyenne

Sécrétion de glucagon : Durant les périodes d'hyperglycémie, BYETTA 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[23]. Toutefois, BYETTA n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie.

Vidange gastrique : BYETTA ralentit la vidange gastrique, réduisant ainsi la vitesse à laquelle le glucose alimentaire atteint la circulation[16].

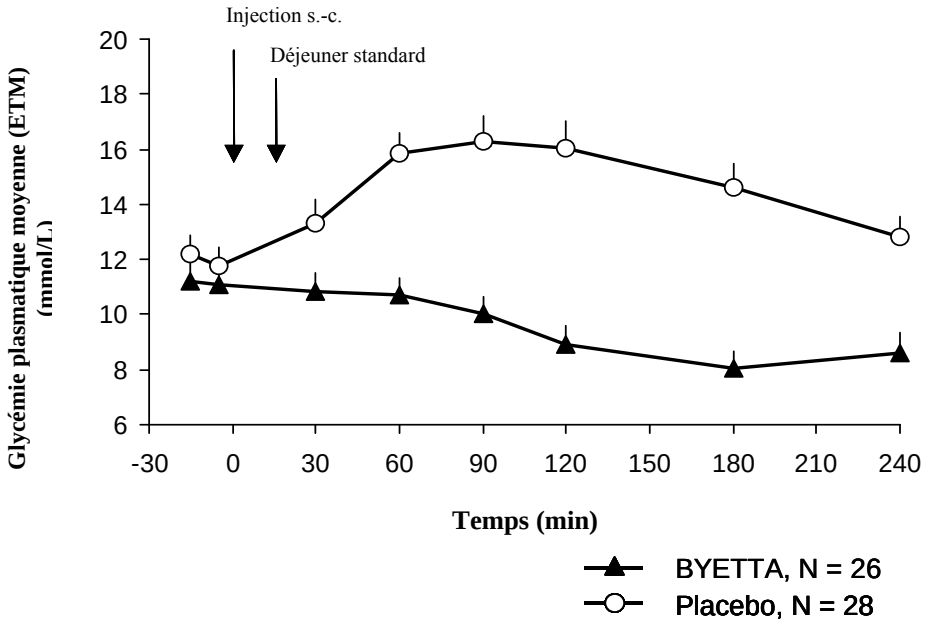
Pharmacodynamie

BYETTA améliore le contrôle glycémique chez les patients présentant un diabète de type 2 en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et postprandiale[15, 16].

Glycémie postprandiale

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'exénatide diminue la glycémie postprandiale (figure 2)[8].

Figure 2 : Glycémie postprandiale moyenne (+ ETM) le premier jour du traitement par BYETTA[a] chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par la metformine, une sulfonylurée ou les deux (n = 54)

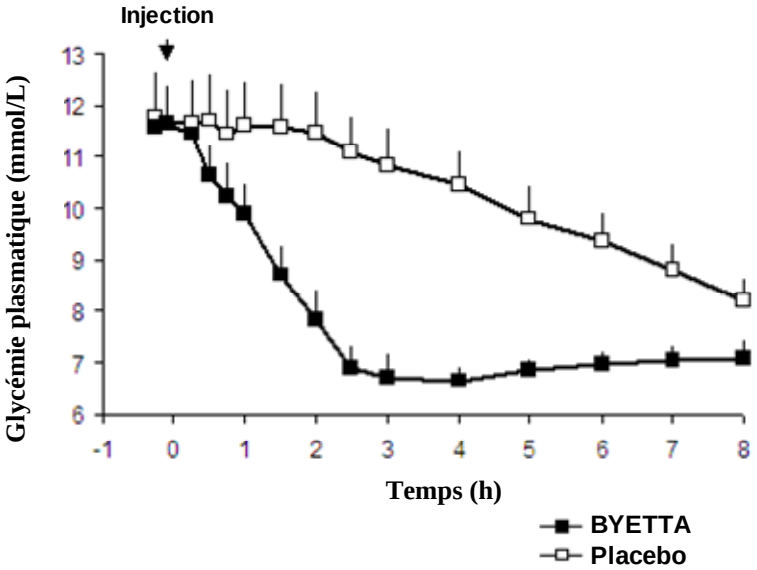


[a] **La dose moyenne (7,8 µg; calculée selon le poids corporel) a été administrée par injection sous-cutanée (s.-c.).**

Glycémie à jeun

Lors d'une étude croisée à dose unique menée chez des patients atteints de diabète de type 2, l'exénatide a réduit de façon significative la glycémie plasmatique à jeun comparativement au placebo (figure 3)[15].

Figure 3 : Glycémie moyenne (+ ETM) après une seule injection de BYETTA[a] ou de placebo chez des patients à jeun atteints de diabète de type 2 (n = 12)



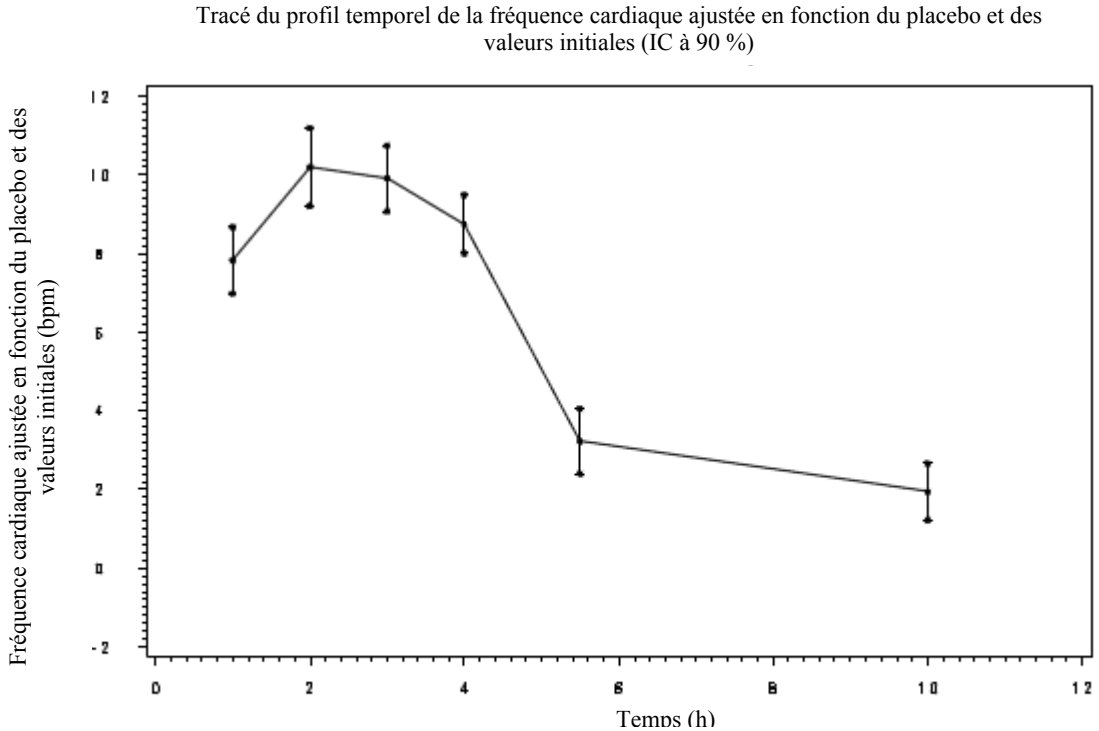
[a] L'administration de BYETTA était fondée sur le poids corporel au départ; dose moyenne de 9,1 µg.

<u>Électrophysiologie cardiaque</u> :

Une étude randomisée, à double insu, contrôlée par double placebo, avec permutation en trois phases a été menée auprès de 62 sujets en santé (39 hommes/23 femmes; 18 à 63 ans). Après la randomisation, les sujets du groupe exénatide ont reçu une dose unique de 10 µg d'exénatide administrée par voie sous-cutanée (s.-c.). Les sujets du groupe placebo ont reçu un placebo par injection s.-c. Les effets à l'état d'équilibre n'ont pas été évalués.

Fréquence cardiaque : Chez les sujets en santé, l'administration par voie s.-c. de la dose de 10 µg d'exénatide a été associée à de légères augmentations statistiquement significatives de la fréquence cardiaque de 1 heure à 10 heures après l'administration du médicament. L'augmentation maximale moyenne ajustée en fonction du placebo et des valeurs initiales était de 10,21 battements par minute (IC à 90 % : 8,58, 11,83) 2 heures après l'administration du médicament (figure 4). L'incidence de patients dont la fréquence cardiaque était supérieure à 90 battements par minute était de 4,8 % (3 sujets) dans le groupe traité par l'exénatide à 10 µg administrée par voie s.-c. comparativement à 1,6 % (1 sujet) dans le groupe placebo.

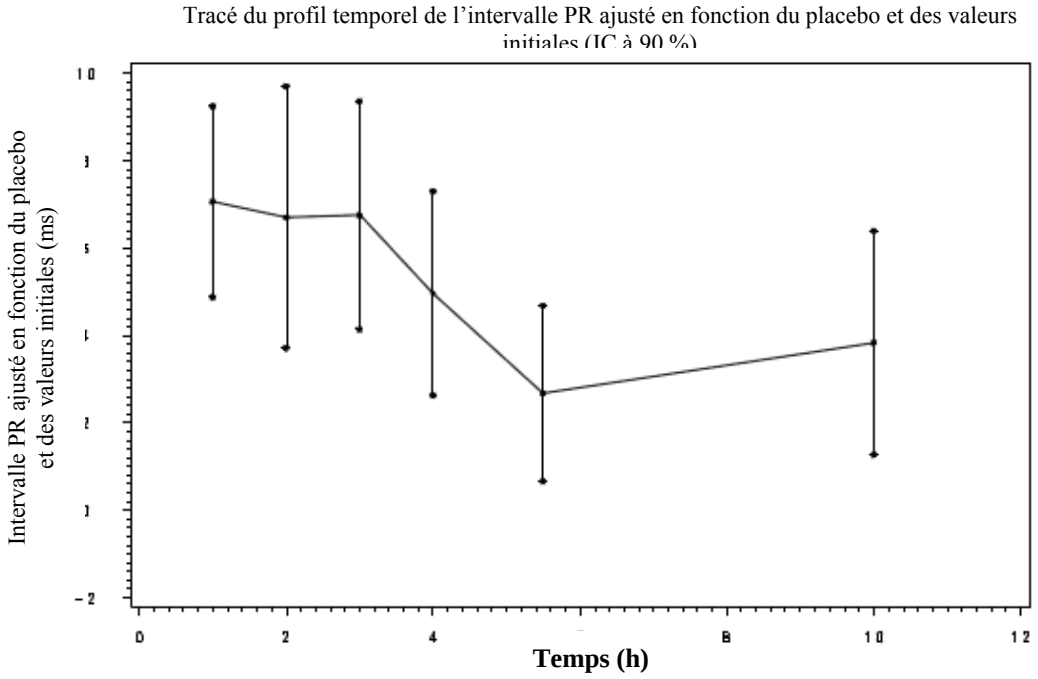
Figure 4 : Tracé du profil temporel de la fréquence cardiaque ajustée en fonction du placebo et des valeurs initiales (IC à 90 %) pour l'exénatide à 10 µg



Une étude de 12 semaines menée chez des patients atteints de diabète de type 2 (exénatide : n = 28; placebo : n = 26) a montré que les variations moyennes sur 24 heures de la fréquence cardiaque par rapport aux valeurs initiales après 12 semaines étaient de + 2 battements par minute pour BYETTA et - 1 battement par minute pour le placebo. Ces patients avaient reçu l'exénatide ou le placebo comme traitement d'appoint à des hypoglycémiants oraux[10].

Intervalle PR : La dose de 10 µg d'exénatide administrée par voie s.-c. a été associée à des augmentations statistiquement significatives de l'intervalle PR de 1 heure à 10 heures après l'administration du médicament chez des sujets en santé. L'augmentation maximale de l'intervalle PR moyen, observée à 1 h, a été de 7,13 ms (IC à 90 % : 4,89, 9,37) (figure 5). L'incidence des sujets ayant présenté des intervalles PR > 200 ms durant le traitement était de 19 % pour l'exénatide comparativement à 11 % pour le placebo.

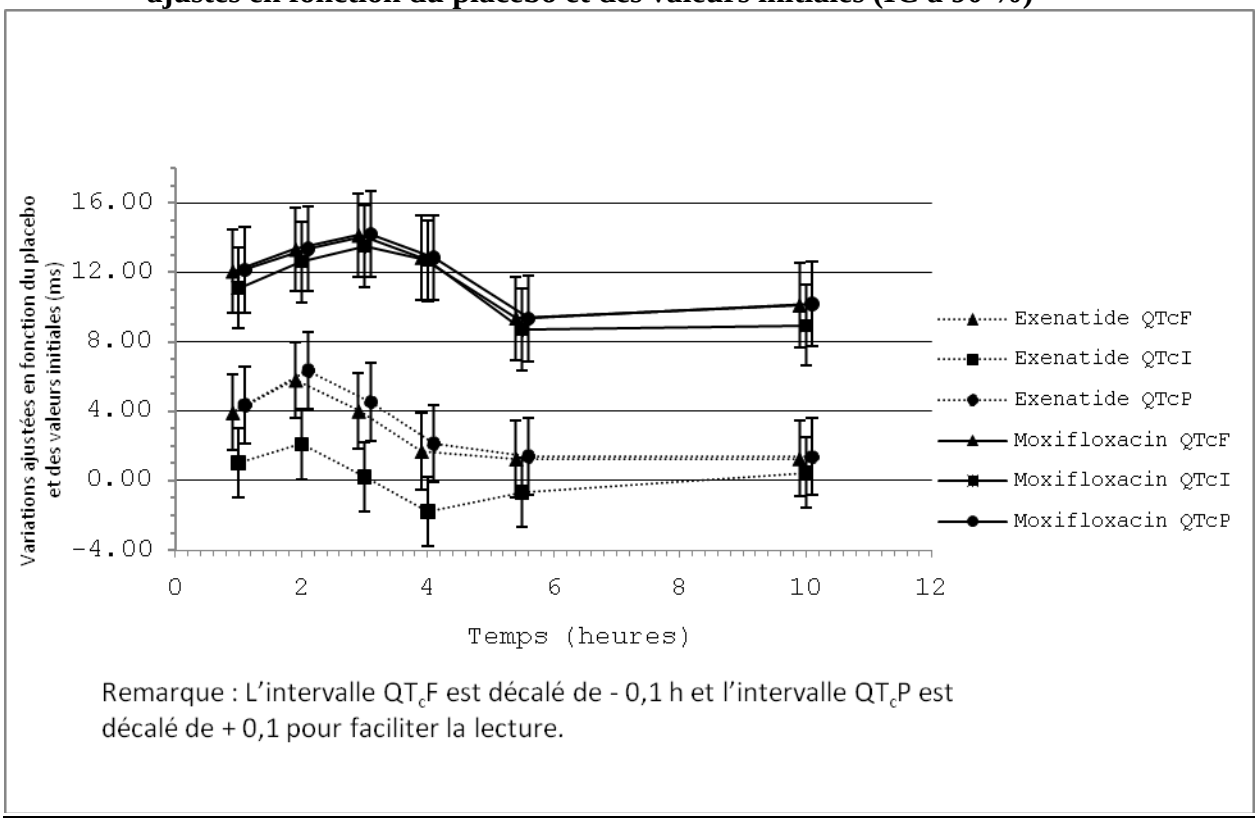
Figure 5 : Tracé du profil temporel de l'intervalle PR ajusté en fonction du placebo et des valeurs initiales (IC à 90 %) pour l'exénatide à 10 µg



Intervalle QT : La dose de 10 µg d'exénatide administrée par voie s.-c. a été associée à un léger allongement statistiquement significatif de l'intervalle QT_c. L'amplitude de l'effet observé différait pour les trois formules de correction de la fréquence cardiaque utilisées (formule des intervalles individuels [QT_cI], formule de Fridericia [QT_cF], formule des populations [QT_cP]). Une augmentation moyenne maximale 2 heures après la dose de 2,10 (IC à 90 % : 0,08, 4,12) pour l'intervalle QT_cI; de 5,81 ms (IC à 90 % : 3,62, 8,00) pour l'intervalle QT_cF et de 6,34 ms (IC à 90 % : 4,12, 8,56) pour l'intervalle QTcP a été observée. L'effet d'allongement de l'intervalle QTc (QTcF) dénote une corrélation positive avec les concentrations plasmatiques de l'exénatide et une corrélation négative avec la glycémie. La formule de correction optimale de la fréquence cardiaque pour le type de données disponibles dans cette étude n'est pas connue (figure 6).

La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex., syndrome du QT long congénital, maladie cardiaque, déséquilibre électrolytique).

Figure 6 : Tracé du profil temporel des intervalles QTcI, QtcF et QTcP de l'exénatide ajustés en fonction du placebo et des valeurs initiales (IC à 90 %)



Pharmacocinétique

Absorption : Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'exénatide est rapidement absorbée après une injection sous-cutanée, atteignant la concentration plasmatique maximale médiane 2,1 heures après l'injection (T_{max}). Lors de l'administration d'une dose de 10 µg d'exénatide par voie s.-c., la concentration maximale moyenne (C_{max}) a atteint 211 pg/mL, tandis que l'aire sous la courbe ($ASC_{0\text{-}inf}$) globale moyenne était de 1 036 pg·h/mL. L'exposition à l'exénatide (ASC) a augmenté de façon proportionnelle pour la gamme de doses thérapeutiques allant de 5 µg à 10 µg. L'augmentation des valeurs C_{max} a toutefois été moins que proportionnelle pour cette même gamme de doses thérapeutiques. Des expositions similaires ont été obtenues lors de l'administration s.-c. de l'exénatide dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. La biodisponibilité relative de l'exénatide administrée dans le bras ou la cuisse, comparativement à l'abdomen, était de 93 % et de 97 %, respectivement[3]. Par conséquent, l'exénatide peut être administrée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse.

Distribution : Le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide obtenu après l'administration s.-c. d'une dose unique d'exénatide est de 28,3 L.

Métabolisme et élimination : Des études non cliniques ont montré que l'exénatide est principalement éliminée par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. La

clairance apparente moyenne de l'exénatide est de 9, 1 L/heure et sa demi-vie terminale moyenne est de 2,4 heures. Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose administrée.

Populations et situations particulières

Personnes âgées : Les analyses de pharmacocinétique menées chez une population de patients dont l'âge variait entre 22 et 73 ans semblent indiquer que l'âge n'influe pas sur les propriétés pharmacocinétiques de l'exénatide. Ces conclusions reposent sur un nombre limité de données obtenues chez des sujets de plus de 65 ans; aucune donnée n'a été recueillie chez des patients de plus de 73 ans.

Sexe : Les analyses de pharmacocinétique menées chez des hommes et des femmes semblent indiquer que le sexe n'a aucune influence cliniquement significative sur la distribution et l'élimination de l'exénatide.

Race : Les analyses de pharmacocinétique menées chez des patients de race blanche ou noire et d'origine hispanique ou asiatique semblent indiquer que la race ou l'origine n'a aucune influence cliniquement significative sur les propriétés pharmacocinétiques de l'exénatide.

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 éliminée principalement par les reins, la présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas modifier les concentrations sanguines de l'exénatide (voir Pharmacocinétique, Métabolisme et élimination).

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min), la clairance de l'exénatide est réduite par rapport à celle observée chez les sujets ayant une fonction rénale normale (diminution de 13 % en cas d'insuffisance rénale légère et de 36 % en cas d'insuffisance rénale modérée). Chez les patients sous dialyse présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 30 L/h), la clairance moyenne de l'exénatide a été réduite à 0,9 L/h comparativement à 9,1 L/h chez les sujets en santé. Compte tenu de la réduction significative de la clairance et de la faible tolérabilité chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale, l'exénatide ne devrait pas être administrée chez ces patients (clairance de la créatinine < 30 mL/min; voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

Obésité : Les analyses de pharmacocinétique menées chez des patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m^2) et non obèses semblent indiquer que l'obésité n'influe pas sur les propriétés pharmacocinétiques de l'exénatide; cependant, l'expérience clinique chez les patients ayant un IMC ≤ 25 kg/m^2 est limitée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

BYETTA doit être gardé à l'abri de la lumière. Avant la première utilisation, BYETTA doit être

réfrigéré à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser BYETTA s'il a été congelé. Après la première utilisation du stylo, BYETTA doit être conservé à une température de 2 à 25 ˚C.

Le stylo BYETTA doit être jeté 30 jours après la première utilisation, même s'il contient encore un peu de médicament. Il ne faut pas conserver le stylo BYETTA avec l'aiguille toujours en place.

Garder le stylo BYETTA et les aiguilles hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

BYETTA est un liquide limpide et incolore; il ne doit pas être utilisé s'il contient des particules ou s'il est trouble ou coloré. Ne pas utiliser BYETTA après la date de péremption. Il est important de suivre attentivement les directives figurant dans le Guide de l'utilisateur du stylo.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BYETTA est une solution stérile avec agent de conservation pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche de verre préassemblée dans un stylo-injecteur (stylo). Chaque millilitre (mL) renferme 250 microgrammes (µg) d'exénatide en plus des ingrédients non médicinaux suivants : *méta*-crésol (2,20 mg), mannitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté et eau pour injection.

Stylos pré-remplis BYETTA présentement offerts :

Stylo pré-rempli de 1,2 mL, 5 µg par dose (emballé dans une boîte)
Stylo pré-rempli de 2,4 mL, 10 µg par dose (emballé dans une boîte)

Chaque stylo pré-rempli contient 60 doses, une quantité suffisante pour une administration biquotidienne (b.i.d.) pendant 30 jours.

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

Les aiguilles ne sont pas fournies avec le stylo-injecteur et doivent être achetées séparément.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : exénatide

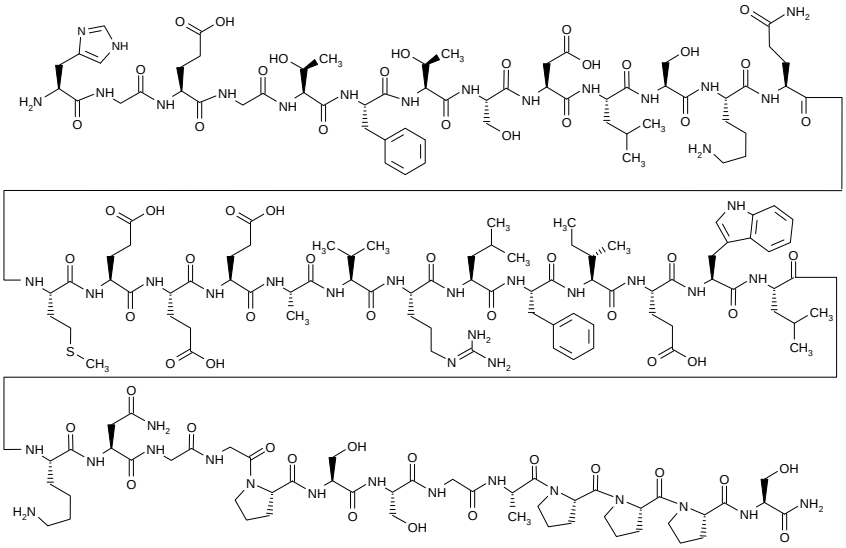
Nom chimique : L'exénatide est un peptide amidé composé de 39 acides aminés. La séquence d'acides aminés de l'exénatide est la suivante :

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-NH_2

Nom chimique (USAN) :
L-histidylglycyl-L-glutamylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-Laspartyl-L-leucyl-L-seryl-L-lysyl-L-glutaminyl-L-methionyl-L-glutamyl-Lglutamyl-L-glutamyl-L-alanyl-L-valyl-L-arginyl-L-leucyl-L-phenylalanyl-Lisoleucyl-L-glutamyl-L-tryptophanyl-L-leucyl-L-lysyl-L-asparaginylglycylglycyl-Lprolyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-serinamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{184}H_{282}N_{50}O_{60}S$; 4 186,6 daltons

Formule développée :



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

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques à long terme contrôlés par placebo (emploi avec la metformine ou une sulfonylurée)

Trois essais cliniques de base, randomisés, à double insu, contrôlés par placebo ont été menés pendant 30 semaines afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de BYETTA (exénatide) chez des patients atteints de diabète de type 2 ayant un IMC de 27 à 45 kg/m^2 inclusivement, dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement avec les doses maximales efficaces de metformine en monothérapie[5], de sulfonylurée en monothérapie[1] ou de metformine en association avec une sulfonylurée[14] (tableau 3).

Données démographiques et méthodologie des essais

Tableau 3 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques à long terme contrôlés par placebo sur l'administration de BYETTA dans le traitement du diabète sucré de type 2

Étude	Méthodologie/durée	Posologie[a] et voie d'administration	Sujets (N = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (nombre)
112	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à 3 volets, menée en mode parallèle pendant 30 semaines	BYETTA à 5 µg, BYETTA à 10 µg ou placebo; voie s.-c. b.i.d.	Diabète sucré de type 2 + ≥ 1 500 mg/jour de metformine (N = 336)	53 ans (19 à 78 ans)	Femmes (144) Hommes (192)
113	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à 3 volets, menée en mode parallèle pendant 30 semaines	BYETTA à 5 µg, BYETTA à 10 µg ou placebo; voie s.-c. b.i.d.	Diabète sucré de type 2 + au moins une dose maximale efficace d'une SFU (N = 377)	55 ans (22 à 76 ans)	Femmes (152) Hommes (225)
115	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à 3 volets, menée en mode parallèle pendant 30 semaines	BYETTA à 5 µg, BYETTA à 10 µg ou placebo; voie s.-c. b.i.d.	Diabète sucré de type 2 + metformine et une SFU (N = 733)	55 ans (22 à 77 ans)	Femmes (307) Hommes (426)

[a] Les patients assignés au volet BYETTA à 10 µg ont d'abord reçu BYETTA à 5 µg pendant une période initiale de 4 semaines, puis BYETTA à 10 µg pendant 26 semaines.
Abréviations : s.-c. = sous-cutanée; b.i.d. = deux fois par jour; SFU = sulfonylurée.

Au total, 1 447 patients (population en intention de traiter = 1 446) ont été répartis au hasard dans ces trois essais : 991 (68,5 %) étaient de race blanche, 224 (15,5 %) étaient d'origine

hispanique et 174 (12,0 %) étaient de race noire. Au départ, le taux moyen d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) était de 8,4 %, l'IMC moyen, d'environ 34 kg/m^2, et le poids corporel moyen, d'environ 98 kg. Après une phase placebo préliminaire de 4 semaines, les patients ont été répartis au hasard afin de recevoir BYETTA à 5 µg deux fois par jour, BYETTA à 10 µg deux fois par jour ou un placebo deux fois par jour avant les repas du matin et du soir, en plus de leur antihyperglycémiant oral habituel (metformine ou sulfonylurée). Tous les patients assignés au traitement par BYETTA ont d'abord reçu une dose initiale de 5 µg deux fois par jour durant 4 semaines. Après ces 4 semaines, selon le volet auquel ils avaient été assignés, les patients ont poursuivi le traitement par BYETTA à 5 µg deux fois par jour ou leur dose a été augmentée à 10 µg deux fois par jour pendant 26 semaines. Les patients assignés au volet placebo ont reçu un placebo deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude. Le paramètre principal de chacune de ces études était la variation moyenne du taux d'HbA_{1c} entre le début de l'étude et la trentième semaine.

Résultats des études

Les résultats des études de base de 30 semaines sont résumés au tableau 4.

Tableau 4 : Résultats des essais contrôlés par placebo de 30 semaines portant sur l'emploi de BYETTA chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'était pas adéquatement contrôle malgré un traitement par la metformine ou une sulfonylurée (population en intention de traiter)

	Placebo b.i.d.	**BYETTA 5 µg b.i.d.**	**BYETTA 10 µg[a] b.i.d.**
	En association avec la metformine (étude 112)[5]		
Population en intention de traiter (n)	113	110	113
HbA_{1c} (%), moyenne selon la méthode des moindres carrés			
Départ	8,2	8,3	8,2
Variation après 30 semaines	- 0,0	- 0,5*	- 0,9**
Proportion ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %[b]	11 %	27 %*	40 %**
Glycémie à jeun (mmol/L), moyenne selon la méthode des moindres carrés			
Départ	9,4	9,8	9,3
Variation après 30 semaines	+ 0,8	- 0,3*	- 0,6*
Poids corporel (kg), moyenne selon la méthode des moindres carrés			
Départ	99,9	100,0	100,9
Variation après 30 semaines	- 0,2	- 1,3*	- 2,6**
	En association avec une sulfonylurée (étude 113)[1]		
Population en intention de traiter (n)	123	125	129
HbA_{1c} (%), moyenne selon la méthode des moindres carrés			
Départ	8,7	8,5	8,6
Variation après 30 semaines	+ 0,1	- 0,5*	- 0,9**

Proportion ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %[b]	8 %	27 %**	34 %**
Glycémie à jeun (mmol/L), moyenne selon la méthode des moindres carrés			
Départ	10,8	10,0	9,9
Variation après 30 semaines	+ 0,3	- 0,3	- 0,6*
Poids corporel (kg), moyenne selon la méthode des moindres carrés			
Départ	99,1	94,9	95,2
Variation après 30 semaines	- 0,8	- 1,1	- 1,6*
	En association avec la metformine et une sulfonylurée (étude 115)[14]		
Population en intention de traiter (n)	247	245	241
HbA_{1c} (%), moyenne selon la méthode des moindres carrés			
Départ	8,5	8,5	8,5
Variation après 30 semaines	+ 0,1	- 0,7**	- 0,9**
Proportion ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 7 %[b]	7 %	24 %**	30 %**
Glycémie à jeun (mmol/L), moyenne selon la méthode des moindres carrés			
Départ	10,0	10,1	9,9
Variation après 30 semaines	+ 0,7	- 0,6**	- 0,7**
Poids corporel (kg), moyenne selon la méthode des moindres carrés			
Départ	99,1	96,9	98,4
Variation après 30 semaines	- 0,9	- 1,6*	- 1,6*

[a] BYETTA à 5 µg deux fois par jour (b.i.d.) durant 4 semaines, puis à 10 µg b.i.d. durant 26 semaines, avant les repas du matin et du soir.
[b] Les patients admissibles à l'analyse présentaient un taux initial d'HbA_{1c} > 7 %.
* $p \leq 0,05$, traitement par rapport au placebo
** $p \leq 0,0001$, traitement par rapport au placebo

Taux d'HbA_{1c}

L'ajout de BYETTA à un traitement par la metformine, une sulfonylurée ou les deux, a entraîné des réductions statistiquement significatives du taux d'HbA_{1c} entre le début de l'étude et la semaine 30 comparativement à un placebo administré avec ces mêmes médicaments dans le cadre des trois essais contrôlés (tableau 4). De plus, une réponse en fonction de la dose, significative sur le plan statistique, a été observée dans les trois essais entre les doses de 5 µg et de 10 µg de BYETTA en ce qui a trait à la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début de l'étude et la semaine 30.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'exénatide est un peptide amidé composé de 39 acides aminés dont la séquence correspond dans une proportion d'environ 50 % à celle de l'hormone incrétine GLP-1 (peptide-1 apparenté au glucagon) mammifère endogène sécrétée en réponse à l'absorption de nourriture par les cellules L de l'intestin[6]. 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[11]. Les études *in vitro* ont également démontré que l'exénatide n'est pas substantiellement dégradée par la protéase dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), ce qui explique la durée prolongée de l'effet pharmacologique observée avec l'exénatide.

Pharmacodynamie

Les études de pharmacologie non cliniques confirment le concept selon lequel l'exénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 dont les multiples mécanismes 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 les rats et les souris diabétiques[9]. L'amélioration du contrôle de la glycémie 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[22].

Pharmacologie et innocuité

Les études de pharmacologie portant sur l'innocuité ont examiné les effets de l'exénatide sur les systèmes cardiovasculaire, rénal, nerveux et endocrinien. L'exénatide a entraîné des effets hémodynamiques aigus liés à la dose, dont une augmentation de la tension artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez les rats. 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 les rats, et une légère diurèse chez les souris. Aucun effet sur la fonction rénale n'a été lié à l'exénatide chez les singes.

Pharmacocinétique

Aucune différence constante quant aux paramètres pharmacocinétiques de l'exénatide n'a été observée entre les mâles et les femelles chez les souris, les rats et les singes. En général, lors de l'administration par voie sous-cutanée, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de façon proportionnelle à la dose. Comme il est connu que les peptides subissent une clairance rénale et métabolique, cette voie d'élimination a été évaluée pour l'exénatide. Le rôle prédominant des reins dans l'élimination de l'exénatide a fait l'objet d'une évaluation plus approfondie dans un modèle de ligature rénale chez le rat. Après ligature rénale, la C_{max} et la demi-vie de l'exénatide ont

augmenté significativement et la clairance a diminué. Des études menées chez le rat, la souris, le lapin et l'humain en vue d'évaluer la capacité de l'exénatide à traverser la barrière placentaire indiquent que le ratio mère/fœtus est faible.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité ayant porté sur l'administration de doses répétées ont été menées chez la souris, le rat et le singe. Une diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments (un effet pharmacologique connu de l'exénatide) a été observée dans toutes les études sur la toxicité comportant l'administration de doses répétées. Aucun effet toxique sur les organes cibles n'a été signalé chez la souris, le rat ni le singe à des doses sous-cutanées respectives allant jusqu'à 760 µg/kg/jour (182 jours), 250 µg/kg/jour (91 jours) et 150 µg/kg/jour (273 jours), ce qui correspondait à des expositions systémiques jusqu'à 519 fois, 128 fois et 482 fois, respectivement, l'exposition chez l'humain observée après l'administration de la dose maximale recommandée de 20 µg/jour, d'après l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC).

Carcinogenèse

Une étude de 104 semaines sur la carcinogenèse a été menée 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 systémique 130 fois celle chez l'humain recevant la dose maximale recommandée de 20 µg/jour, 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.

Dans le cadre d'une étude sur la carcinogenèse de 104 semaines menée chez des souris ayant reçu des doses de 18, 70 ou 250 µg/kg/jour administrées sous forme de bolus par injection sous-cutanée, aucun signe de tumeur n'a été observé à des doses allant jusqu'à 250 µg/kg/jour, soit une exposition systémique jusqu'à 95 fois celle chez l'humain, d'après l'ASC.

Mutagenèse

L'exénatide n'a pas entraîné d'effet mutagène ni clastogène, avec ou sans activation métabolique,

lors de l'épreuve d'Ames sur la mutagenèse bactérienne, de l'analyse des aberrations chromosomiques des cellules ovariennes de hamsters chinois ou des tests *in vivo* sur des micronoyaux chez la souris.

Altération de la fécondité

Lors d'études sur la fécondité menées chez les souris, des doses de 6, 68 ou 760 µg/kg/jour ont été administrées par voie sous-cutanée à des souris mâles quatre semaines avant et pendant la période de rut, ainsi qu'à des souris femelles deux semaines avant et pendant la période de rut et jusqu'au septième 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 systémique 390 fois celle chez l'humain à la dose maximale recommandée de 20 µg/jour, d'après l'ASC.

Tératogénicité

Chez les souris gravides ayant reçu des doses de 6, 68, 460 ou 760 µg/kg/jour par voie sous-cutanée du 6e au 15e jour de la gestation (organogenèse), un ralentissement de la croissance fœtale a été observé aux doses d'exénatide ≥ 68 µg/kg/jour (≥ 23 fois l'exposition chez l'humain). 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 (3 fois l'exposition chez l'humain, d'après l'ASC).

Chez les souris gravides ayant reçu des doses de 6, 68 ou 760 µg/kg/jour par voie sous-cutanée du 6e jour de la gestation jusqu'au 20e 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 (≥ 23 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 20 µg/kg/jour, d'après l'ASC). 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 (390 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 20 µg/kg/jour, d'après l'ASC). La dose pouvant être administrée sans effet nocif observé sur le développement de la souris était de 6 µg/kg/jour (3 fois l'exposition chez l'humain, d'après l'ASC).

Chez les lapines gravides ayant reçu des doses de 0,2, 2, 22, 156 ou 260 µg/kg/jour par voie sous-cutanée du 6e au 18e jour de la gestation (organogenèse), un ralentissement de la croissance fœtale a été observé aux doses ≥ 22 µg/kg/jour (≥ 207 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 20 µg/kg/jour, d'après l'ASC). La dose pouvant être administrée sans effet nocif observé sur le développement du lapin était de 2 µg/kg/jour (12 fois l'exposition chez l'humain, d'après l'ASC).

RÉFÉRENCES

1. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-2635.

2. Blase E, Taylor K, Gao HY, Wintle M, Fineman M. Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exendin-4) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:570-577.

3. Calara F, Taylor K, Han J, Zabala E, Carr E, Wintle M, Fineman M. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide (synthetic exendin-4). *Clin Ther.* 2005;27:210-215.

4. Caumo A, Luzi L. First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287:E371-E385.

5. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2005;28:1092-1100.

6. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue from Heloderma suspectum venom. *J Biol Chem*. 1992;267:7402-7405.

7. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nanayakkara N, Nielsen LL, Fineman MS, Kim DD, Nauck MA. Exenatide Augments First and Second Phase Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose in Subjects with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005

8. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, Kim D, Baron AD. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2370-2377.

9. Gedulin B, Jodka C, Hoyt J. Exendin-4 (AC2993) decreases glucagon secretion during hyperglycemic clamps in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes* 1999;48(suppl 1):A199. Abstract 0864.

10. Gill A, Hoogwerf BJ, Burger J, Bruce S, MacConell L, Yang P, Braun D, Giaconia J, Malone J. Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. Cardiovascular Diabetology. 2010; 9:6.

11. Goke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, Goke B. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagons-

like peptide-1-(7-36) amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem.* 1993;268:19650-19655.

12. Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the action of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002; 18:430-441.

13. Idris I, Patiag D, Gray S, Donnelly R. Exendin-4 increases insulin sensitivity via a PI-3-kinase-dependent mechanism: contrasting effects of GLP-1. *Biochem Pharmacol.* 2002;63:993-996.

14. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005;28:1083-1091.

15. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, Taylor K, Kim D, Aisporna M, Wang Y, Baron AD. Synthetic exendin-4 (AC2993) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3082-3089.

16. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, Baron AD. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Amer J Health Sys Pharmacy.* 2005;62:173-181.

17. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21:2191-2.

18. Nielsen LL, Baron AD. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4) for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Opinion Invest Drugs.* 2003;4:401-405.

19. Parkes DG, Pittner R, Jodka C, Smith P, Young A. Insulinotropic actions of exendin-4 and glucagon-like peptide-1 in vivo and in vitro. *Metabolism.* 2001;50:583-589.

20. Reaven GM, Chen YD, Golay A, Swislocki AL, Jaspan JB. Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:106-10.

21. Roder ME, Porte D Jr, Schwartz RS, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:604-8.

22. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RGS, Greig NH, Egan JM. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology*. 2000;141:1936-1941.

23. Unger RH, Orci L. The role of glucagon in the endogenous hyperglycemia of diabetes

mellitus. *Annu Rev Med* 1977;28:119-30.

24. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2004;47:357-366.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

BYETTA[MC]
exénatide injectable

www.lilly.ca

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de BYETTA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur BYETTA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usage de BYETTA :
BYETTA est utilisé pour améliorer le contrôle de la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adultes atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine ou une sulfonylurée, ou les deux, lorsque ces médicaments alliés à l'alimentation et l'exercice ne parviennent pas à contrôler adéquatement la glycémie. Vous devez continuer à respecter votre régime alimentaire et votre plan d'exercices.

Action de BYETTA :
BYETTA aide votre organisme à libérer plus d'insuline quand votre glycémie est élevée, ce qui améliore le contrôle de votre glycémie.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser BYETTA :
- Ne prenez pas BYETTA si vous êtes allergique à l'exénatide ou à tout autre ingrédient de BYETTA énuméré dans la section « Ingrédients non médicinaux » ci-dessous.
- Ne prenez pas BYETTA si vous souffrez d'une maladie rénale grave ou si vous êtes soumis à une dialyse.
- Ne prenez pas BYETTA si vous êtes atteint d'acidocétose diabétique (accumulation de cétones dans le sang et dans l'urine).
- Ne prenez pas BYETTA si vous êtes atteint de diabète de type 1.

Ingrédient médicinal :
Exénatide

Ingrédients non médicinaux :
m-crésol, mannitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté et eau pour injection.

Formes posologiques de BYETTA :
BYETTA est présenté sous forme de solution pour injection sous la peau (injection sous-cutanée) dans un stylo-injecteur pré-rempli. Il a deux stylos pré-remplis, un qui renferme 60 doses de 5 µg et l'autre 60 doses de 10 µg d'exénatide.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été signalés chez les patients traités par BYETTA. La pancréatite peut être un trouble médical grave susceptible de menacer le pronostic vital. (Voir ci-après - EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET DIRECTIVES.)

BYETTA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 2 qui doivent prendre de l'insuline.

BYETTA n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, et son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.

BYETTA peut augmenter la fréquence cardiaque ou modifier le rythme cardiaque. Dans de rares cas, les médicaments ayant de tels effets peuvent entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de martèlement ou de battements cardiaques rapides ou irréguliers), un évanouissement ou la mort. Ces modifications du rythme cardiaque sont plus susceptibles de survenir si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ou si vous prenez certains autres médicaments. En général, les personnes âgées de plus de 65 ans sont plus à risque. Voir EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET DIRECTIVES. Si vous ressentez des étourdissements, des palpitations (sensation de martèlement ou de battements cardiaques rapides ou irréguliers), si vous vous évanouissez ou éprouvez des convulsions, consultez immédiatement un médecin.

AVANT d'utiliser BYETTA, consultez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :
- Vous souffrez d'une maladie grave de l'estomac (gastroparésie) ou avez de graves problèmes de digestion. BYETTA ralentit la vidange de l'estomac, les aliments y séjournent donc plus longtemps.
- Vous êtes atteint de vomissements graves, d'une diarrhée grave ou de déshydratation.
- Vous présentez des antécédents de pancréatite (inflammation du pancréas), de calculs biliaires (calculs de la vésicule biliaire), d'alcoolisme, ou d'hypertriglycéridémie (taux élevés de triglycérides).
- Vous suivez un traitement par une sulfonylurée (p. ex., glyburide, gliclazide, glimépiride); ces médicaments peuvent accroître le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) lorsqu'ils sont utilisés en association avec BYETTA. Il faut prendre des précautions pour éviter une chute du taux de sucre dans le sang lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.
- Vous présentez un trouble rénal ou avez subi une transplantation rénale.
- Vous êtes enceinte ou planifiez le devenir.
- Vous allaitez ou prévoyez le faire.
- Vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque ou d'une autre maladie cardiaque, comme une angine ou des troubles du rythme cardiaque, ou avez déjà subi un infarctus du myocarde (crise cardiaque).

- Vous présentez des antécédents d'évanouissements.
- Votre fréquence cardiaque est élevée (pouls rapide) ou vous êtes atteint d'un bloc cardiaque.
- Vous présentez un déséquilibre électrolytique (p. ex., faible taux de potassium ou de magnésium dans le sang) ou des troubles qui pourraient entraîner un déséquilibre électrolytique (p. ex., vomissements, diarrhée, déshydratation).
- Vous ou un membre de votre famille avez déjà souffert d'un carcinome médullaire de la thyroïde.
- Vous êtes atteint d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2).

Consultez également votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser BYETTA dans les cas suivants :

- Vous avez reçu un diagnostic d'insuffisance hypophysaire ou surrénalienne.
- Vous souffrez d'un trouble de l'alimentation, vous suivez un régime alimentaire particulier ou vous omettez souvent des repas.
- Vous faites de l'exercice de façon régulière ou intense.
- Vous avez une consommation d'alcool excessive.

Ces troubles pourraient augmenter votre risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) si vous prenez BYETTA.

Votre glycémie pourrait augmenter excessivement (hyperglycémie) si vous présentez de la fièvre ou une infection, ou si vous subissez une chirurgie ou un traumatisme (dans des conditions de stress). Dans de tels cas, communiquez avec votre médecin, car un ajustement de votre posologie pourrait s'avérer nécessaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sur ordonnance ou en vente libre, des vitamines et des suppléments à base de plantes médicinales.

Notamment, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- anovulant (contraceptif oral) - ce médicament doit être pris au moins 1 h avant BYETTA
- antibiotique - ce médicament doit être pris au moins 1 h avant BYETTA
- warfarine (anticoagulant)
- digoxine (médicament pour le cœur)
- lisinopril (médicament pour abaisser la tension artérielle)
- acétaminophène (médicament contre la douleur ou la fièvre)
- lovastatine (médicament pour abaisser le taux de cholestérol)
- l'un ou l'autre des médicaments suivants, susceptibles d'augmenter les troubles du rythme cardiaque :
  - médicaments contre les troubles du rythme cardiaque
  - antiviraux contre l'infection par le VIH
  - diurétiques (médicaments entraînant l'élimination de l'eau)
  - médicaments contre l'hypertension (tension artérielle élevée)
  - médicaments contre l'insuffisance cardiaque

BYETTA ralentit la vidange gastrique et peut nuire aux médicaments qui doivent passer rapidement dans l'estomac. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous devez changer l'heure à laquelle vous prenez vos médicaments par voie orale (p. ex., contraceptifs oraux, antibiotiques).

Si vous devez prendre d'autres médicaments avec des aliments, prenez-les lors d'un repas ou d'une collation où vous ne prenez pas également BYETTA.

Sachez quels médicaments vous prenez. Ayez une liste de ces médicaments sur vous pour la montrer à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous recevez un nouveau médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Veuillez lire le Guide de l'utilisateur du stylo pour connaître les directives relatives à l'utilisation du stylo et à l'injection de BYETTA. Les aiguilles sont vendues séparément. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien la longueur et le calibre d'aiguille qui vous conviennent le mieux.

Vous devez suivre les instructions de « **Réglage d'un nouveau stylo** » lorsque vous commencez à utiliser un nouveau stylo pré-rempli BYETTA. **Ne répétez pas le « Réglage d'un nouveau stylo » avant chaque injection**, car vous n'aurez pas suffisamment de médicament pour 30 jours.

Utilisez BYETTA exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne dépassez jamais la dose prescrite.

BYETTA doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée) dans votre cuisse, votre estomac (abdomen) ou le haut de votre bras.

Dose de départ habituelle : injection sous la peau de 5 µg deux fois par jour, à n'importe quel moment dans les 60 minutes **précédant** les repas du matin et du soir (ou avant les deux principaux repas de la journée à au moins 6 heures d'intervalle). **N'injectez pas BYETTA après un repas.** La dose de BYETTA peut être augmentée au besoin à 10 µg deux fois par jour après un mois pour améliorer le contrôle de la glycémie. La dose maximale est de 10 µg deux fois par jour.

Surdose :

Si vous vous êtes injecté une dose trop élevée de BYETTA, contactez immédiatement avec votre médecin ou le centre

antipoison régional, ou encore rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Montrez au médecin votre stylo BYETTA. Une trop forte dose de BYETTA peut causer des nausées, des vomissements, des étourdissements ou des symptômes d'hypoglycémie.

Dose oubliée :
Si vous avez oublié une dose de BYETTA, NE prenez PAS une double dose et n'augmentez pas la dose suivante. Sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle

EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES

Les effets indésirables les plus fréquents de BYETTA sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'agitation, les étourdissements, les maux de tête, l'acidité gastrique et les brûlures d'estomac.

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est également un effet indésirable courant lorsque BYETTA est administré conjointement avec une sulfonylurée. Il est possible qu'il faille réduire la dose de la sulfonylurée lorsque vous prenez BYETTA. Les signes et symptômes associés à l'hypoglycémie comprennent les maux de tête, la somnolence, la faiblesse, les étourdissements, la confusion, l'irritabilité, la faim, les battements cardiaques rapides, la transpiration et l'agitation. Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien de la façon de traiter l'hypoglycémie.

BYETTA peut causer ou aggraver les troubles de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale. Une dialyse ou une transplantation rénale pourraient alors être nécessaires. Voir le tableau EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ci-après.

Des réactions au point d'injection (p. ex., éruption cutanée, démangeaisons, ecchymoses) ont été signalées chez les patients traités par BYETTA.

Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien de tout effet indésirable qui vous incommode ou qui persiste.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

Symptôme/effet indésirable		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas d'effets indésirables graves	Dans tous les cas	
Rare*	Douleur abdominale grave et prolongée pouvant s'accompagner de vomissements. Il pourrait s'agir de symptômes de pancréatite.			√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

Symptôme/effet indésirable		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas d'effets indésirables graves	Dans tous les cas	
Rare*	Nausées, vomissements ou diarrhée prolongés ou incapacité de prendre des liquides par la bouche. Ces effets pourraient accroître le risque de problèmes rénaux.			√
Rare*	Gonflement soudain du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, éruption cutanée ou démangeaisons graves, évanouissement, fréquence cardiaque très rapide. Ces effets pourraient être des symptômes d'œdème de Quincke ou de réaction allergique grave, y compris d'anaphylaxie.			√

*Fréquence établie d'après les rapports soumis après la commercialisation du produit.

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez des symptômes d'un trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations, des évanouissements ou des convulsions.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Advenant un effet inattendu au cours du traitement par BYETTA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Conservez votre nouveau stylo BYETTA non utilisé dans sa boîte d'origine au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Jetez tout stylo BYETTA qui a été congelé.
- Après la première utilisation, le stylo BYETTA doit être

conservé à une température de 2 à 25 °C.

- N'utilisez pas le stylo BYETTA pendant plus de 30 jours. Jetez le stylo BYETTA après 30 jours d'utilisation même s'il n'est pas complètement vide.
- BYETTA ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption imprimée sur l'étiquette.
- Ne rangez pas le stylo BYETTA avec l'aiguille en place. Si l'aiguille reste en place, le médicament pourrait fuir du stylo BYETTA ou des bulles d'air pourraient se former dans la cartouche.
- Conservez le stylo BYETTA, les aiguilles et tout autre médicament hors de la portée des enfants et des animaux.
- Vous devez jeter les aiguilles usagées dans un contenant non perforable ou selon les recommandations de votre professionnel de la santé. Ne jetez pas le stylo avec l'aiguille en place. Jetez le stylo selon les consignes de votre professionnel de la santé.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou**
  - **Par la poste au : Programme Canada Vigilance**
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^MC Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir de l'information sur la prise en charge d'un effet secondaire, contactez votre fournisseur de soins de santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas des conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre médecin ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visiter le site Web à www.lilly.ca.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Dernière révision : 20 avril 2011

BYETTA est une marque d'Amylin Pharmaceuticals Inc.; emploi licencié par Eli Lilly Canada Inc.