

BYETTA 5 microgrammes solution injectable, stylo prérempli
BYETTA 10 microgrammes solution injectable, stylo prérempli
(exénatide)

FORMES ET PRESENTATIONS

BYETTA 5 microgrammes solution injectable, stylo prérempli – Boîte de 1

BYETTA 10 microgrammes solution injectable, stylo prérempli – Boîte de 1

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

BYETTA 5 microgrammes :

Chaque dose contient 5 microgrammes (μg) d'exénatide synthétique pour 20 microlitres (μL), (0,25 mg d'exénatide par mL).

Excipients : Chaque dose contient 44 μg de métacrésol.

BYETTA 10 microgrammes :

Chaque dose contient 10 microgrammes (μg) d'exénatide synthétique pour 40 microlitres (μL), (0,25 mg d'exénatide par mL).

Excipients : Chaque dose contient 88 μg de métacrésol.

Ce médicament contient moins d'1 mmole de sodium par dose, c'est-à-dire essentiellement « non sodé ».

Excipients : métacrésol, mannitol, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, eau pour préparations injectables

INDICATION

BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Afin d'améliorer la tolérance, le traitement par BYETTA doit être démarré pendant au moins un mois à la dose de 5 μg d'exénatide, deux fois par jour.

La dose d'exénatide peut ensuite être augmentée à 10 μg deux fois par jour afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Des doses supérieures à 10 μg deux fois par jour, ne sont pas recommandées.

BYETTA est disponible en stylo prérempli contenant 5 μg ou 10 μg /dose.

BYETTA peut être administré à n'importe quel moment dans l'heure (60 minutes) précédant le petit-déjeuner et le dîner (ou précédant les 2 principaux repas de la journée ; les deux administrations devant être séparées d'environ 6 heures ou plus).

BYETTA ne doit pas être administré après un repas. En cas d'oubli d'une injection, le traitement sera continué par l'injection suivante telle qu'initialement prévue.

L'injection d'une dose se fera par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen, ou le bras.

L'utilisation de BYETTA est recommandée chez les patients présentant un diabète de type 2 et déjà traités par metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant.

Quand BYETTA est associé à un traitement par metformine, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie n'est attendue par rapport à la metformine seule. Ainsi, en association avec BYETTA, le traitement par metformine peut être poursuivi à la même posologie.

Quand BYETTA est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

La dose quotidienne de BYETTA n'a pas à être adaptée en fonction des résultats de l'autosurveillance glycémique. L'autosurveillance glycémique peut cependant s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémians.

L'expérience de l'association de BYETTA avec une thiazolidinedione est limitée (voir rubrique Pharmacodynamie).

Populations particulières :

Patients âgés

Chez les patients de plus de 70 ans, BYETTA doit être utilisé avec précaution. L'augmentation de dose de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence. L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée.

Insuffisants rénaux

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 à 80 ml/min) aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/min), l'augmentation de la dose de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence (voir rubrique Pharmacocinétique).

BYETTA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Insuffisants hépatiques

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

Enfants et adolescents

La tolérance et l'efficacité de l'exénatide n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans (voir rubrique Pharmacocinétique).

CTJ : 3,67€

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

BYETTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou une acidocétose.

BYETTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 2 et nécessitant une insulinothérapie, en raison du non fonctionnement des cellules bêta.

L'injection intraveineuse ou intramusculaire de BYETTA n'est pas recommandée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques de BYETTA 5 µg. BYETTA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

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

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

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

En association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), ou les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, l'utilisation de BYETTA n'ayant pas été étudiée, son utilisation n'est pas recommandée.

L'expérience est limitée chez les patients présentant un IMC ≤ 25 kg/m².

Ce médicament contient du métacrésol, et peut donc entraîner des réactions allergiques.

Hypoglycémie

L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYETTA était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, par rapport à un sulfamide hypoglycémiant seul.

Dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.

Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.

Interactions

L'effet de BYETTA sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale.

BYETTA doit donc être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments administrés par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide et ceux ayant une fenêtre thérapeutique étroite. Voir les recommandations spécifiques concernant la prise de ces médicaments en association avec BYETTA en rubrique Interactions médicamenteuses.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'effet de BYETTA sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale.

Les patients recevant des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite ou des médicaments nécessitant une surveillance clinique importante devront être étroitement suivis.

Ces médicaments doivent être pris toujours de la même manière par rapport à l'injection de BYETTA. Si ces médicaments doivent être administrés avec de la nourriture, les patients doivent être informés qu'ils doivent, si possible, les prendre au cours d'un repas non précédé d'une injection de BYETTA.

Des médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend en particulier des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, doivent être pris au moins une heure avant l'injection de BYETTA ; les patients devront en être informés.

Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine ou des sulfamides hypoglycémisants n'est attendu avec BYETTA. Par conséquent, aucun horaire particulier concernant la prise de ces médicaments par rapport à l'injection de BYETTA n'est recommandé.

Les formulations gastrorésistantes contenant des substances sensibles à la dégradation au niveau de l'estomac, telles que les inhibiteurs des pompes à protons, doivent être prises au moins 1 heure avant l'injection de BYETTA, ou plus de 4 heures après.

Paracétamol

Le paracétamol a été utilisé comme modèle médicamenteux afin d'évaluer l'effet d'exénatide sur la vidange gastrique.

Après administration de 1000 mg de paracétamol et de 10 µg de BYETTA, soit en même temps (0h), soit 1h, 2h et 4h après l'injection de BYETTA, les ASC de paracétamol étaient diminuées respectivement de 21%, 23%, 24% et 14% ; la C_{max} était également diminuée de 37 %, 56 %, 54 % et 41 % ; le t_{max} de 0,6h pendant la période de contrôle était allongé respectivement à 0,9h, 4,2h, 3,3h et 1,6h.

Par contre, l'ASC, la C_{max} et le t_{max} du paracétamol n'étaient pas significativement modifiés lorsque le paracétamol était administré une heure avant l'injection de BYETTA. Sur la base de ces résultats, aucun ajustement des doses de paracétamol n'est nécessaire.

Inhibiteurs de la HMG CoA réductase :

Quand BYETTA (10 µg, 2 fois par jour) était associé à une dose unique de 40 mg de lovastatine, l'ASC et la C_{max} de la lovastatine étaient respectivement diminuées d'environ 40 % et 28 % ; le t_{max} étant allongé d'environ 4 heures par rapport à la lovastatine administrée seule.

Des études cliniques contrôlées versus placebo d'une durée de 30 semaines ont montré que l'utilisation concomitante de BYETTA et des inhibiteurs de la HMG CoA réductase n'était pas associée à des modifications significatives des paramètres lipidiques (voir rubrique Pharmacodynamie). Bien qu'aucune modification de posologie ne soit nécessaire, des variations des taux de LDL-Cholestérol ou de cholestérol total sont possibles. Les paramètres lipidiques doivent être surveillés régulièrement.

Digoxine, lisinopril et warfarine

Un allongement du t_{max} d'environ 2h a été observé quand la digoxine, le lisinopril ou la warfarine étaient administrés 30 min après l'exénatide. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la C_{max} ou l'ASC. Cependant, depuis la commercialisation, une augmentation de l'INR a été rapportée en cas d'association de la warfarine et de BYETTA. Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR devra être étroitement surveillé lors de l'initiation et de l'augmentation de dose du traitement par BYETTA (voir rubrique Effets indésirables).

Ethinyl estradiol et levonorgestrel

L'administration d'une association de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinyl estradiol et 150 µg de levonorgestrel) une heure avant Byetta (10 µg deux fois par jour) ne modifie pas l'ASC, la C_{max} et la

C_{min} de l'éthinyl estradiol et du levonorgestrel. L'administration du contraceptif oral 30 minutes après BYETTA ne modifie pas l'ASC mais induit une diminution de la C_{max} de l'éthinyl estradiol de 45% et de la C_{max} du levonorgestrel de 27-41% ainsi qu'un retard de la T_{max} de 2-4 h du fait du ralentissement de la vidange gastrique. La significativité clinique de la diminution de la C_{max} est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de BYETTA chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique Données de sécurité précliniques.). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. BYETTA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée. En cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement par BYETTA doit être arrêté.

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

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

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

EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables observés dans les études de Phase 3 sont présentés dans le Tableau 1. Ce tableau présente les effets indésirables observés avec une incidence $\geq 5\%$ et plus fréquemment observés chez les patients traités par BYETTA que chez les patients traités par l'insuline ou par placebo. Chez les patients traités par BYETTA, ce tableau présente également les effets indésirables observés avec une incidence $\geq 1\%$, avec une incidence statistiquement significativement supérieure et/ou ≥ 2 fois celle observée chez les patients traités par l'insuline ou par placebo.

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

Tableau 1 : Effets indésirables observés lors des études de Phase 3 contrôlées à long terme¹

Effets indésirables par système d'organe	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Evénements			
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoglycémie (avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant) ²	X		
Hypoglycémie (avec un	X		

sulfamide hypoglycémiant)			
Diminution de l'appétit		X	
Affections du système nerveux			
Céphalées ²		X	
Sensation vertigineuse		X	
Affections gastro-intestinales			
Nausées	X		
Vomissements	X		
Diarrhée	X		
Dyspepsie		X	
Douleur abdominale		X	
Reflux gastro-œsophagien		X	
Distension abdominale		X	
Pancréatite aiguë			X ³
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Hyperhydrose ²		X	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Sentiment de nervosité		X	
Asthénie ²		X	

N= 1788 patients en ITT (Intention de traiter) traités par BYETTA.

¹Données des études comparatives contrôlées de Phase 3 versus placebo, insuline glargine ou 30 % d'insuline aspartate soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline aspartate (insuline aspartate biphasique) au cours desquelles les patients recevaient également de la metformine, une thiazolidinedione ou un sulfamide hypoglycémiant en association avec BYETTA ou le comparateur.

²Dans les études contrôlées versus insuline au cours desquelles étaient associées de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence de ces événements était similaire chez les patients traités par l'insuline et chez les patients traités par BYETTA.

³Non conforme aux critères précédemment mentionnés ; les événements pancréatite aiguë étaient peu fréquents dans tous les groupes de traitement.

Hypoglycémie

Les études réalisées chez des patients traités par BYETTA et un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ont montré que l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo (respectivement 23,5 % et 25,2 % versus 12,6 % et 3,3 %) et semblait dépendre à la fois des doses de BYETTA et de celles du sulfamide hypoglycémiant. La plupart des épisodes d'hypoglycémie étaient d'intensité légère à modérée, et ont tous été réversibles après administration orale de sucre.

Nausées

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 40 à 50 % des patients traités avec 5 µg ou 10 µg de BYETTA ont présenté au moins un épisode de nausées. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée et étaient doses-dépendants. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence et la sévérité des nausées ont diminué avec la poursuite du traitement.

Dans les études contrôlées à long terme (16 semaines ou plus), l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 8 % chez les patients traités par BYETTA, de 3 % chez les patients traités par placebo et de 1 % chez les patients traités par l'insuline.

Chez les patients traités par BYETTA, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées (4 % des patients) et des vomissements (1 %). Chez les patients traités par placebo ou par insuline, l'incidence de sortie d'étude pour ces deux effets était de moins de 1 %.

Dans les études d'extension en ouvert à 82 semaines, les patients traités par BYETTA ont présenté des effets indésirables similaires à ceux observés lors des études contrôlées.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez environ 5,1 % des patients recevant BYETTA dans les études contrôlées à long terme (16 semaines ou plus). Ces réactions ont généralement été d'intensité légère et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt de BYETTA.

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYETTA peuvent développer des anticorps anti-exénatide.

Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps et est resté faible pendant 82 semaines.

Globalement, le pourcentage de patients avec anticorps positifs était cohérent dans les différents essais cliniques. Les patients ayant développé des anticorps anti-exénatide présentaient des fréquences et des types d'effets indésirables similaires à ceux observés chez les patients ne présentant pas d'anticorps anti-exénatide.

Dans les trois études contrôlées versus placebo (n=963), 38 % des patients présentaient un taux faible d'anticorps anti-exénatide à 30 semaines. Dans ce groupe de patients, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était généralement comparable à celui observé chez les patients ne présentant pas d'anticorps. Six pour cent des patients présentaient un taux plus élevé d'anticorps à 30 semaines. Environ la moitié de ces 6 % (3 % du nombre total de patients ayant reçu BYETTA dans les études contrôlées), n'ont pas présenté de réponse glycémique apparente à BYETTA.

Dans deux études contrôlées comparatives versus insuline (n=475), l'efficacité et les effets indésirables observés ont été comparables chez les patients traités par BYETTA, quelque soit le taux d'anticorps.

L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide, provenant d'une étude à long terme non contrôlée, n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).

Notifications spontanées

Depuis la commercialisation de BYETTA, les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés :

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique, très rare.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées.

Affections du système nerveux : dysgueusie, somnolence.

Affections gastro-intestinales : éructation, constipation, flatulence.

Affections rénales et urinaires : altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, dysfonctionnement rénal, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash maculaire, rash papulaire, prurit, urticaire, œdème angioneurotique.

Investigations : augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, quelques cas rapportés associés à des saignements (voir rubrique Interactions médicamenteuses).

SURDOSAGE

Les signes et les symptômes d'un surdosage peuvent comporter des nausées importantes, des vomissements importants et des concentrations de glucose sanguin qui diminuent rapidement. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adéquat (pouvant être administré par voie parentérale) doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines, code ATC : A10BX04.

Mécanisme d'action

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

L'exénatide augmente de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Lorsque la glycémie diminue, la sécrétion d'insuline diminue.

Quand l'exénatide était associé à la metformine seule, aucune augmentation de l'incidence des hypoglycémies n'a été observée par rapport à la metformine seule. Ceci peut être dû au mécanisme insulino-sécréteur glucose-dépendant (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

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

L'exénatide ralentit la vidange gastrique diminuant ainsi le taux d'absorption intestinal du glucose.

Effets pharmacodynamiques

BYETTA améliore le contrôle glycémique des patients présentant un diabète de type 2 en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et post-prandiales.

Efficacité clinique

Les essais cliniques ont inclus 3945 patients (2997 traités avec l'exénatide), 56 % étaient des hommes et 44 % des femmes, 319 patients (230 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 70 ans et plus et 34 patients (27 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 75 ans et plus.

Les trois études contrôlées versus placebo ont montré que BYETTA diminuait l'HbA_{1c} et le poids chez les patients traités pendant 30 semaines, en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant ou une association des deux.

Ces diminutions d'HbA_{1c} étaient généralement observées 12 semaines après le début du traitement (voir tableau 2).

Dans le sous-groupe des 137 patients traités par 10 µg 2 fois par jour et ayant participé à la fois aux études contrôlées versus placebo et à la phase d'extension en ouvert, la diminution de l' HbA_{1c} s'est maintenue et la perte de poids s'est poursuivie pendant au moins 82 semaines.

Tableau 2 : Résultats regroupés des études contrôlées versus placebo sur 30 semaines (patients en intention de traiter)

	Placebo	BYETTA 5µg, deux fois par jour	BYETTA 10µg, deux fois par jour
N	483	480	483
Taux de l'HbA _{1c} (%) à l'inclusion	8,48	8,42	8,45
Variation de l'HbA _{1c} (%) depuis l'inclusion	-0,08	-0,59	-0,89
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} ≤7%	7,9	25,3	33,6
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA _{1c} ≤7% (patients ayant terminé les études)	10,0	29,6	38,5
Poids à l'inclusion (kg)	99,26	97,10	98,11
Variation de poids depuis l'inclusion (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

Dans une étude contrôlée versus placebo sur 16 semaines, BYETTA (n=121) ou un placebo (n=112) ont été ajoutés à un traitement en cours par thiazolidinedione, avec ou sans metformine.

Une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} a été observée chez les patients traités par BYETTA (5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 10 µg deux fois par jour) par rapport au placebo (respectivement -0,8% versus +0,1%) ainsi qu'une diminution significative du poids (-1,5 versus -0,2 kg).

L'incidence des hypoglycémies était similaire quand BYETTA était utilisé en association à une thiazolidinedione, par rapport à une thiazolidinedione seule.

L'expérience chez les patients de plus de 65 ans et chez les patients présentant une insuffisance rénale est limitée.

Des études comparatives versus insuline ont montré que BYETTA (5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 10 µg deux fois par jour) associé à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant améliore de façon significative (statistiquement et cliniquement) le contrôle glycémique, mesuré par une diminution de l'HbA_{1c}.

Une étude de 26 semaines a montré que cet effet était comparable à celui de l'insuline glargine (à la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline était de 24,9 UI/jour, les doses allant de 4 à 95 UI/jour) ; et à celui de l'insuline asparte biphasique dans une étude de 52 semaines (à la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline était de 24,4 UI/jour, les doses allant de 3 à 78 UI/jour).

BYETTA a diminué respectivement de 1,13 et 1,01 %, les HbA_{1c} initiales qui étaient de 8,21 (n=228) et 8,6 % (n=222) alors que l'insuline glargine a diminué de 1,10 % l'HbA_{1c} initiale de 8,24 % (n=227) et l'insuline asparte biphasique a diminué de 0,86 % l'HbA_{1c} initiale de 8,67 % (n=224).

Une diminution de poids de 2,3 kg (2,6 % du poids initial) a été observée sous BYETTA dans l'étude de 26 semaines, cette perte de poids étant de 2,5 kg (2,7 % du poids initial) dans l'étude de 52 semaines, alors que le traitement par insuline a été associé à une prise de poids.

Les différences entre le traitement par BYETTA et les traitements comparateurs étaient de -4,1 kg dans l'étude de 26 semaines et -5,4 kg dans l'étude de 52 semaines.

Après injection de BYETTA, une diminution significative des glycémies post-prandiales a été observée par autosurveillance des glycémies capillaires sur 7 points (avant et après les repas, ainsi qu'à 3h du matin), par rapport à l'insuline.

Chez les patients traités par insuline, les glycémies avant les repas étaient généralement plus faibles que chez les patients traités par BYETTA. Les moyennes des glycémies sur 24 heures étaient identiques entre BYETTA et l'insuline. Dans ces études, l'incidence des hypoglycémies était identique avec BYETTA ou insuline.

Aucun effet délétère sur les paramètres lipidiques n'a été observé avec BYETTA. Une tendance à la diminution des triglycérides a été observée avec la perte de poids.

Une amélioration de la fonction des cellules bêta a été observée dans les essais cliniques réalisés avec BYETTA, évaluée grâce au modèle d'homéostasie de la fonction des cellules bêta (HOMA-B) et par le rapport proinsuline/insuline.

Chez 13 patients diabétiques de type 2, en réponse à un bolus intraveineux de glucose, une étude pharmacodynamique a démontré une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une amélioration de la seconde phase de sécrétion d'insuline.

Chez les patients traités par BYETTA, une diminution du poids corporel a été observée indépendamment de la présence de nausées. Les études contrôlées à long terme, jusqu'à 52 semaines, ont cependant montré que la diminution était plus importante dans le groupe de patients présentant au moins un épisode de nausées (diminution moyenne de 2,4 kg versus 1,7 kg).

Une diminution de la prise alimentaire due à une diminution de l'appétit et à une augmentation de la satiété a été montrée lors de l'administration d'exénatide.

PHARMACOCINETIQUE

Absorption

Après administration sous-cutanée d'exénatide chez des patients présentant un diabète de type 2, le pic de concentration plasmatique moyen est atteint en 2 heures.

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 µg d'exénatide, la concentration moyenne du pic d'exénatide (C_{max}) était de 211 pg/ml et l'aire sous la courbe (ASC_{0-inf}) moyenne était de 1036 pg • h/ml.

L'exposition de l'exénatide augmente de manière proportionnelle dans la marge thérapeutique de 5 µg à 10 µg. Des expositions similaires ont été obtenues avec des administrations sous-cutanées d'exénatide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution

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

Métabolisme et élimination

Des études précliniques ont montré que l'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. Dans les études cliniques, la clairance apparente moyenne de l'exénatide est de 9 l/heure, et la demi-vie terminale moyenne est de 2,4 heures. Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min), la clairance de l'exénatide est légèrement diminuée par rapport à la clairance observée chez des sujets ayant une fonction rénale normale respectivement de 13 % et de 36 %.

Chez les patients présentant une maladie rénale terminale et dialysés, la clairance est significativement diminuée de 84 % (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Patients présentant une insuffisance hépatique

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

Sexe et race

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

Patients âgés

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

Enfants et adolescents

Lors d'une étude de pharmacocinétique en dose unique réalisée chez 13 patients diabétiques de type 2 âgés de 12 à 16 ans, l'administration de l'exénatide (5 µg) s'est traduite par une ASC et une Cmax légèrement plus basses (de 16 % pour l'ASC et de 25 % pour la Cmax) que celles observées chez l'adulte.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'Homme.

Après administration d'exénatide à des rates pendant 2 ans, une augmentation de l'incidence des adénomes bénins des cellules thyroïdiennes C a été observée à la dose la plus élevée de 250 µg/kg/jour, dose ayant entraîné une exposition plasmatique à l'exénatide, 130 fois supérieure à celle obtenue en clinique humaine.

L'incidence n'était pas statistiquement différente une fois ajustée à la survie. Il n'y avait pas d'effet cancérogène chez les rats mâles et chez les souris des deux sexes.

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité ou la gestation.

Des doses élevées d'exénatide en milieu de gestation ont entraîné des effets sur le squelette chez les souris ainsi qu'une diminution de la croissance fœtale chez les souris et les lapins.

L'exposition à des doses élevées en fin de gestation et pendant l'allaitement a diminué la croissance néonatale chez les souris exposées.

INCOMPATIBILITES

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

Pendant l'utilisation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Durée de conservation du stylo en cours d'utilisation : 30 jours.

Le stylo ne doit pas être conservé avec l'aiguille fixée dessus.

Replacer le capuchon sur le stylo pour le protéger de la lumière.

LISTE

Liste I

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS

- **EU/1/06/362/001 : BYETTA 5 microgrammes** solution injectable, stylo prérempli – Boîte de 1 stylo prérempli – CIP : 3400937809269 – **Prix : 110,04 €**
- **EU/1/06/362/003 : BYETTA 10 microgrammes** solution injectable, stylo prérempli – Boîte de 1 stylo prérempli – CIP : 3400937809498 – **Prix : 110,04 €**

Remboursé Séc. Soc. à 65% uniquement en association à la bithérapie metformine et sulfamide hypoglycémiant. Agréé collect.

Date de dernière révision : **06 mars 2009**

LILLY FRANCE S.A.S.

13, rue Pagès
92158 Suresnes Cedex
Tél. : 01 55 49 34 34

Information Médicale et Pharmacovigilance :

Tél: 01 55 49 32 51 ou n° vert 0 800 00 36 36
Fax: 01 55 49 33 07

Lilly France - Société par Actions Simplifiée au capital de 358 511 701 € - 609 849 153 R.C.S.
Nanterre - BYETTA_MLC_version1-mars2009.