

MONOGRAPHIE

 **VICTOZA[®]**

liraglutide

6 mg/mL

Solution injectable dans un stylo prérempli

GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) humain

Novo Nordisk Canada Inc.
2680, avenue Skymark, bureau 300
Mississauga (Ontario) L4W 5L6

Date d'approbation :
17 novembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 200821

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	288
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	300
SURDOSAGE.....	322
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	322
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	388
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	388
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	388
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	400
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	400
ESSAIS CLINIQUES	41
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	515
TOXICOLOGIE	55
RÉFÉRENCES	61
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	62

VICTOZA[®]
(liraglutide)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution injectable, 6 mg/mL	Phosphate disodique dihydraté, propylèneglycol, phénol et eau pour injection. <i>Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

VICTOZA[®] contient du liraglutide, un analogue du GLP-1 humain, qui agit comme agoniste du récepteur du GLP-1. Le précurseur peptidique du liraglutide, produit à l'aide d'un procédé comprenant l'expression de l'ADN recombiné dans *Saccharomyces cerevisiae*, a été mis au point en substituant l'arginine à la lysine à la position 34, afin d'obtenir 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain naturel. Le liraglutide est obtenu en rattachant un acide gras à 16 atomes de carbone (acide palmitique) à un espaceur (acide glutamique) situé sur le résidu de lysine à la position 26 du précurseur peptidique.

VICTOZA[®] est une solution transparente et incolore. Un mL de solution VICTOZA[®] contient 6 mg de liraglutide. Chaque stylo prérempli contient 3 mL de solution VICTOZA[®], ce qui équivaut à 18 mg de liraglutide anhydre sans sel.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VICTOZA[®] est indiqué pour administration unique quotidienne dans le traitement des adultes diabétiques de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique en association avec :

- un régime alimentaire et l'exercice chez les patients à qui la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance;
- la metformine, quand un régime alimentaire et l'exercice plus la dose maximale tolérée de metformine n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie;

- la metformine et une sulfonylurée, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et une sulfonylurée n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie;
- la metformine et une insuline basale, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec VICTOZA[®] et la metformine n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie (voir ESSAIS CLINIQUES).

Traitement d'association chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie : VICTOZA[®] est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice et à un traitement de référence pour réduire l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie (voir ESSAIS CLINIQUES).

L'expérience clinique sur l'utilisation de VICTOZA[®] en association avec une insuline prandiale (à courte durée d'action) est limitée.

VICTOZA[®] ne remplace pas l'insuline. VICTOZA[®] ne doit pas être utilisé dans le diabète de type 1 (appelé antérieurement diabète insulino-dépendant ou DID).

Gériatrie (> 65 ans) : Au cours des essais cliniques, aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée chez les sujets âgés de 65 ans ou plus, par comparaison à des patients plus jeunes; toutefois, on ne peut pas exclure une sensibilité accrue chez les personnes plus âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Gériatrie; EFFETS INDÉSIRABLES – Aperçu des effets indésirables du médicament, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets indésirables gastro-intestinaux; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique – Gériatrie).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VICTOZA[®] n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. VICTOZA[®] n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Population particulière – Pédiatrie).

CONTRE-INDICATIONS

1. VICTOZA[®] est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints d'une adénomatose pluriendocrinienne de type 2.
2. VICTOZA[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au liraglutide ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
3. VICTOZA[®] est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

- Le liraglutide cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde, qui dépendent de la dose et de la durée du traitement, chez des rats et des souris des deux sexes, à des expositions cliniquement pertinentes (voir la section TOXICOLOGIE de la PARTIE II). On ignore si le liraglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, chez l'humain, car les études cliniques et les études non cliniques n'ont pas permis d'exclure une pertinence pour l'humain.
- VICTOZA[®] est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints d'une adénomatose pluriendocrinienne de type 2. Sur la base des constatations relevées chez des rongeurs, une surveillance par le dosage de la calcitonine ou une échographie thyroïdienne a été effectuée durant les essais cliniques, ce qui est susceptible d'avoir augmenté le nombre de thyroïdectomies inutiles. On ignore si la surveillance par le dosage de la calcitonine ou une échographie thyroïdienne réduira le risque de tumeur des cellules C de la thyroïde chez l'humain. Les patients devraient être conseillés au sujet du risque de tumeurs de la thyroïde et renseignés sur leurs symptômes (**voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et TOXICOLOGIE**).

Généralités

VICTOZA[®] ne remplace pas l'insuline. VICTOZA[®] ne doit pas être administré aux patients atteints de diabète de type 1 ni être utilisé dans le traitement de l'acidocétose diabétique. VICTOZA[®] ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Ne jamais partager un stylo VICTOZA[®] entre les patients.

Le stylo VICTOZA[®] ne doit jamais être partagé entre les patients, même si l'aiguille a été changée. Le partage présente un risque de transmission d'agents pathogènes à diffusion hématogène.

Carcinogénèse et mutagenèse

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde :

Le liraglutide cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes ou carcinomes), qui dépendent de la dose et de la durée du traitement, chez des rats et des souris des deux sexes, à des expositions cliniquement pertinentes (voir la section TOXICOLOGIE de la PARTIE II). Des carcinomes malins des cellules C de la thyroïde ont été détectés chez des rats et des souris. On ignore si VICTOZA[®] peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, chez l'humain, car les études cliniques et les études non cliniques n'ont pas permis de confirmer la pertinence clinique des tumeurs murines causées par le liraglutide.

Durant les essais cliniques, on a rapporté des cas d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde (voir Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques sous EFFETS INDÉSIRABLES). Les données sont insuffisantes pour établir ou exclure un lien de causalité entre les tumeurs des cellules C de la thyroïde et l'utilisation de VICTOZA[®] chez l'humain.

Il est important d'informer les patients du risque de carcinome médullaire de la thyroïde et des symptômes d'une tumeur de la thyroïde, comme une dysphagie, une dyspnée, un enrouement persistant ou la présence d'une masse dans le cou.

VICTOZA[®] est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou chez les patients atteints d'une adénomatose pluriendocrinienne de type 2. La pertinence clinique de la surveillance régulière du taux sérique de calcitonine n'a pas été établie.

Système cardiovasculaire

Augmentation de la fréquence cardiaque : Une augmentation moyenne sur 24 heures de 7-8 battements cardiaques par minute a été constatée avec VICTOZA[®] dans le cadre d'une étude menée chez des sujets sains qui subissaient des ECG en série (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Chez les patients diabétiques, y compris les patients qui présentaient un risque élevé établi de maladie cardiovasculaire au cours de l'essai LEADER, une hausse moyenne de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute, par rapport aux valeurs initiales, a été observée avec VICTOZA[®] lors des essais cliniques de longue durée. Dans l'ensemble des essais cliniques de phase IIIa menés chez des patients diabétiques, l'incidence d'un critère composite de tachyarythmie quelconque était plus élevée pour VICTOZA[®] que pour le placebo (voir Système cardiovasculaire sous Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Allongement de l'intervalle PR : Un allongement de l'intervalle PR moyen allant jusqu'à 10 ms a été constaté chez des sujets sains recevant VICTOZA[®] pendant une étude clinique (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Chez les volontaires sains et les patients diabétiques, l'incidence d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré était plus élevée avec VICTOZA[®] qu'avec le placebo (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et Système cardiovasculaire sous EFFETS INDÉSIRABLES). L'importance clinique de ces changements n'est pas parfaitement connue. En raison de l'expérience limitée acquise chez des patients ayant déjà une anomalie du système de conduction (comme un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré marqué ou 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).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

Les patients recevant VICTOZA[®] en association avec une sulfonylurée ou de l'insuline sont susceptibles de présenter un risque accru d'hypoglycémie (voir Hypoglycémie sous EFFETS INDÉSIRABLES). On peut réduire le risque d'hypoglycémie en diminuant la dose de la

sulfonylurée ou d'insuline (voir Hypoglycémie sous EFFETS INDÉSIRABLES et Considérations posologiques sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On doit aviser les patients de prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent ou utilisent de la machinerie, en particulier lorsque VICTOZA[®] est administré en concomitance avec une sulfonylurée ou de l'insuline.

Pancréatite

D'après des rapports de pharmacovigilance non sollicités, des cas de pancréatite aiguë ont été observés chez des patients traités par VICTOZA[®], y compris des cas mortels et non mortels de pancréatite hémorragique ou nécrosante (voir Pancréatite sous EFFETS INDÉSIRABLES). Au début du traitement par VICTOZA[®] et quand on augmente la dose, il y a lieu d'observer les patients de près au cas où des signes ou des symptômes de pancréatite apparaîtraient (y compris des douleurs abdominales intenses persistantes ou intermittentes, irradiant parfois vers le dos et accompagnées ou non de vomissements). Si on soupçonne une pancréatite, il faut interrompre rapidement le traitement par VICTOZA[®] et tout autre médicament potentiellement suspect, procéder à des tests de confirmation et instaurer un traitement approprié. Si une pancréatite est confirmée, le traitement par VICTOZA[®] ne doit pas être repris.

VICTOZA[®] a été étudié dans un nombre limité de patients ayant des antécédents de pancréatite. On ignore donc si les patients ayant ces antécédents ont un risque accru de présenter une pancréatite sous VICTOZA[®].

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude sur VICTOZA[®] n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Les études animales ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction et le développement, y compris des effets tératogènes, à 0,8 fois l'exposition clinique ou plus (voir TOXICOLOGIE à la PARTIE II).

VICTOZA[®] ne doit pas être administré durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). Si une patiente souhaite devenir enceinte ou si elle devient enceinte, le traitement par le liraglutide doit être interrompu.

Femmes qui allaitent : On ignore si VICTOZA[®] passe dans le lait humain. Chez des animaux qui allaitaient, VICTOZA[®] est passé inchangé dans le lait. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain et que des études animales ont révélé la possibilité que le liraglutide soit tumorigène, les femmes qui allaitent doivent interrompre le traitement par VICTOZA[®] (voir TOXICOLOGIE à la PARTIE II).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VICTOZA[®] n'ont pas été établies. L'utilisation de VICTOZA[®] n'est pas indiquée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : Le groupe de traitement des essais cliniques portant sur le contrôle glycémique par VICTOZA[®] regroupait 797 (20 %) patients âgés de 65 ans ou plus, dont 113 (2,8 %) âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence d'innocuité et d'efficacité n'a été

observée entre ces patients et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez les personnes âgées ne peut être exclue (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Aperçu des effets indésirables du médicament – Effets indésirables gastro-intestinaux; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique – Gériatrie; MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques – Gériatrie [> 65 ans]).

Maladies cardiovasculaires – Patients ayant présenté un IM récent, un AVC ou une insuffisance cardiaque congestive : Les sujets ayant présenté un infarctus du myocarde aigu ou un AVC dans les deux semaines suivant l’inscription à l’étude, et une insuffisance cardiaque congestive grave (classe IV selon la NYHA) n’ont pas été évalués dans les essais cliniques sur VICTOZA[®]. Par conséquent, VICTOZA[®] doit être administré avec prudence à ces patients.

Insuffisance hépatique : L’expérience clinique sur l’administration de VICTOZA[®] en présence d’une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave est limitée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique – Insuffisance hépatique et MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale : Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de cas d’insuffisance rénale aiguë et d’aggravation d’une insuffisance rénale chronique, nécessitant parfois une hémodialyse, chez les patients traités par VICTOZA[®] (voir Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament sous EFFETS INDÉSIRABLES). Certains de ces événements ont été signalés chez des patients n’ayant pas de maladie rénale sous-jacente connue.

Les patients traités par VICTOZA[®] doivent être mis au courant du risque de déshydratation relié aux effets secondaires gastro-intestinaux du produit et doivent prendre des précautions pour éviter la déshydratation. Des cas d’insuffisance rénale ont été signalés, habituellement en association avec des nausées et vomissements, une diarrhée ou une déshydratation, ayant parfois nécessité une hémodialyse. La prudence est de mise chez les patients déshydratés (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Troubles gastro-intestinaux : L’emploi de VICTOZA[®] est associé à des effets indésirables gastro-intestinaux temporaires, comme des nausées, des vomissements et de la diarrhée (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Aperçu des effets indésirables du médicament et Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets indésirables gastro-intestinaux). L’innocuité de VICTOZA[®] n’a pas été étudiée chez des sujets atteints d’une maladie intestinale inflammatoire ou de gastroparésie diabétique. VICTOZA[®] ne doit pas être administré à ces patients.

Réactions d’hypersensibilité : Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de réactions d’hypersensibilité graves (réactions anaphylactiques et œdème de Quincke, par exemple) chez des patients traités par VICTOZA[®]. Si une réaction d’hypersensibilité survient, il faut interrompre le traitement par VICTOZA[®] et tout autre médicament soupçonné, administrer rapidement le traitement de référence et surveiller le patient jusqu’à la disparition des signes et

des symptômes. Il ne faut pas utiliser VICTOZA[®] chez des patients ayant présenté antérieurement une réaction d'hypersensibilité au médicament (voir CONTRE-INDICATIONS).

Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés avec d'autres agonistes du récepteur du GLP-1 aussi. La prudence est de mise chez les patients ayant présenté un œdème de Quincke lors de l'utilisation d'un autre agoniste du récepteur du GLP-1 puisqu'on ignore si ces patients seront prédisposés à réagir de la même façon à VICTOZA[®].

Maladie thyroïdienne : Des événements indésirables touchant la thyroïde, comme le goitre, ont été signalés lors d'essais cliniques, notamment chez des patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Par conséquent, VICTOZA[®] doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Trouble aigu de la vésicule biliaire : Durant l'essai LEADER, 3,1 % des patients traités par VICTOZA[®] comparativement à 1,9 % des patients recevant le placebo ont signalé un événement exacerbé de trouble de la vésicule biliaire, comme une cholélithiase ou une cholécystite. La plupart des événements ont nécessité une hospitalisation ou une cholécystectomie. Si on soupçonne une cholélithiase, il est recommandé de procéder à un examen de la vésicule biliaire et à un suivi clinique approprié.

Surveillance et examens de laboratoire

Il n'est pas nécessaire de surveiller régulièrement la glycémie pour ajuster la dose de VICTOZA[®]. En revanche, au moment de l'instauration du traitement par VICTOZA[®] en association avec une sulfonylurée, l'autosurveillance de la glycémie peut être nécessaire pour diminuer la dose de sulfonylurée ou d'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Les patients doivent toutefois être informés du fait qu'il convient de surveiller la réponse à tout traitement antidiabétique à l'aide de mesures périodiques du taux d'HbA_{1c}, dans le but de rapprocher ce taux de la normale. Le taux d'HbA_{1c} est particulièrement utile pour l'évaluation du contrôle glycémique à long terme.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans des essais sur le contrôle de la glycémie et l'évaluation des effets cardiovasculaires, un total de 12 516 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par VICTOZA[®], en monothérapie ou en association avec d'autres agents antidiabétiques, y compris l'insuline basale et l'insuline pré-mélangée.

Dans le cadre d'essais cliniques sur le contrôle glycémique d'une durée de 26 semaines ou plus, les effets indésirables les plus fréquents étaient les nausées et la diarrhée. Une proportion semblable de patients traités par VICTOZA[®] et de patients recevant d'autres traitements ont présenté des effets indésirables graves (5,7 % et 5,6 %, respectivement); il s'agissait le plus souvent de troubles cardiaques (voir Système cardiovasculaire sous EFFETS INDÉSIRABLES). La fréquence d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables était plus élevée avec

VICTOZA® (7,8 %) qu'avec les traitements de comparaison (3,4 %). La différence était liée aux retraits causés par des troubles gastro-intestinaux; 2,8 % des patients traités par VICTOZA® ont abandonné le traitement en raison de nausées et 1,5 %, en raison de vomissements.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés durant ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Le tableau 1 présente la liste des effets indésirables qui sont apparus en cours de traitement à une fréquence ≥ 1 % durant deux essais cliniques (1572 et 1697) d'une durée de 26 semaines sur VICTOZA® en association, peu importe la relation de causalité établie par l'investigateur. Le premier essai clinique comparatif, LEAD^{MC} 2 – 1572, portait sur VICTOZA® utilisé en association avec la metformine. Le second, LEAD^{MC} 5 – 1697, portait sur VICTOZA® utilisé en association avec la metformine et une sulfonylurée (voir ESSAIS CLINIQUES à la PARTIE II).

Tableau 1 : Effets indésirables apparus en cours de traitement pendant les essais cliniques 1572 et 1697 d'une durée de 26 semaines sur VICTOZA® en association

	Essai 1572 (LEAD ^{MC} 2)					Essai 1697 (LEAD ^{MC} 5)		
	0,6 mg de VICTOZA® + metformine	1,2 mg de VICTOZA® + metformine	1,8 mg de VICTOZA® + metformine	Placebo + metformine	Comparateur actif (metformine + glimépiride)	1,8 mg de VICTOZA® + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Comparateur actif (insuline glargine + metformine + glimépiride)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Population d'innocuité	242	240	242	121	242	230	114	232
Troubles du sang et du système lymphatique								
Anémie	4 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe								
Vertiges	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (1,2)	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
Cinétose	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Troubles de la vue								
Rétinopathie diabétique	5 (2,1)	4 (1,7)	5 (2,1)	1 (0,8)	8 (3,3)	2 (0,9)	3 (2,6)	4 (1,7)
Cataracte	3 (1,2)	2 (0,8)	3 (1,2)	2 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,9)
Conjonctivite	0 (0,0)	3 (1,3)	2 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rétinopathie angiosclérotique	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration								
Lésions des tissus mous	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chute	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux								
Nausées	26 (10,7)	39 (16,3)	45 (18,6)	5 (4,1)	8 (3,3)	32 (13,9)	4 (3,5)	3 (1,3)
Diarrhée	23 (9,5)	20 (8,3)	36 (14,9)	5 (4,1)	9 (3,7)	23 (10,0)	6 (5,3)	3 (1,3)
Vomissements	13 (5,4)	16 (6,7)	18 (7,4)	1 (0,8)	1 (0,4)	15 (6,5)	4 (3,5)	1 (0,4)
Dyspepsie	9 (3,7)	5 (2,1)	17 (7,0)	1 (0,8)	3 (1,2)	15 (6,5)	1 (0,9)	4 (1,7)

	Essai 1572 (LEAD ^{MC} 2)					Essai 1697 (LEAD ^{MC} 5)		
	0,6 mg de VICTOZA [®] + metformine	1,2 mg de VICTOZA [®] + metformine	1,8 mg de VICTOZA [®] + metformine	Placebo + metformine	Comparateur actif (metformine + glimépiride)	1,8 mg de VICTOZA [®] + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Comparateur actif (insuline glargine + metformine + glimépiride)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gastrite	8 (3,3)	6 (2,5)	12 (5,0)	1 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
Douleur dans le haut de l'abdomen	5 (2,1)	7 (2,9)	8 (3,3)	0 (0,0)	3 (1,2)	10 (4,3)	2 (1,8)	2 (0,9)
Odontalgie	2 (0,8)	6 (2,5)	3 (1,2)	5 (4,1)	2 (0,8)	5 (2,2)	0 (0,0)	3 (1,3)
Douleur abdominale	2 (0,8)	4 (1,7)	6 (2,5)	2 (1,7)	1 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,4)
Constipation	5 (2,1)	11 (4,6)	6 (2,5)	2 (1,7)	4 (1,7)	5 (2,2)	0 (0,0)	2 (0,9)
Malaise abdominal	3 (1,2)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,3)	2 (1,8)	1 (0,4)
Ballonnement abdominal	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	0 (0,0)	4 (1,7)	3 (1,3)	1 (0,9)	1 (0,4)
Gêne dans l'épigastre	2 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trouble gastro-intestinal	2 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reflux gastro-œsophagien	4 (1,7)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles généraux et réactions au point d'injection								
Fatigue	3 (1,2)	5 (2,1)	6 (2,5)	2 (1,7)	3 (1,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthénie	2 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0,0)
Syndrome d'allure grippale	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0,0)
Satiété précoce	1 (0,4)	3 (1,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur thoracique	0 (0,0)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,4)
Pyrexie	1 (0,4)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	5 (2,2)	1 (0,9)	5 (2,2)
Troubles hépatobiliaires								
Stéatose hépatique	6 (2,5)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du système immunitaire								
Allergie saisonnière	2 (0,8)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infections et infestations								
Rhinopharyngite	27 (11,2)	21 (8,8)	21 (8,7)	11 (9,1)	30 (12,4)	21 (9,1)	10 (8,8)	26 (11,2)
Grippe	5 (2,1)	1 (0,4)	8 (3,3)	2 (1,7)	8 (3,3)	2 (0,9)	5 (4,4)	8 (3,4)
Pharyngite	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,9)	5 (4,4)	2 (0,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (1,7)	8 (3,3)	5 (2,1)	3 (2,5)	3 (1,2)	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,9)
Amygdalite aiguë	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,3)
Infection des voies respiratoires inférieures	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,9)	3 (1,3)
Bronchite	5 (2,1)	9 (3,8)	4 (1,7)	1 (0,8)	9 (3,7)	7 (3,0)	1 (0,9)	3 (1,3)
Infection des voies respiratoires	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,4)
Gastro-entérite	6 (2,5)	4 (1,7)	3 (1,2)	2 (1,7)	4 (1,7)	3 (1,3)	1 (0,9)	3 (1,3)
Infection urinaire	3 (1,2)	5 (2,1)	3 (1,2)	3 (2,5)	3 (1,2)	3 (1,3)	2 (1,8)	3 (1,3)
Abcès dentaire	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pneumonie	1 (0,4)	3 (1,3)	2 (0,8)	1 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,8)	3 (1,3)
Onychomycose	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusite	4 (1,7)	4 (1,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,8)	3 (1,3)
Infection virale	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (1,3)	1 (0,9)	2 (0,9)
Examens								
Perte de poids	0 (0,0)	2 (0,8)	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse de la créatine kinase sanguine	2 (0,8)	3 (1,3)	2 (0,8)	1 (0,8)	4 (1,7)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse de la calcitonine sanguine	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (2,5)	2 (0,8)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse du rapport albuminurie/créatininurie	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse de la pression artérielle	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Anorexie	6 (2,5)	10 (4,2)	14 (5,8)	1 (0,8)	1 (0,4)	10 (4,3)	1 (0,9)	0 (0,0)
Perte d'appétit	4 (1,7)	14 (5,8)	10 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dyslipidémie	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (1,7)	2 (0,8)	3 (1,3)	3 (2,6)	1 (0,4)
Hyperlipidémie	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (2,5)	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,9)	2 (0,9)
Hyperglycémie	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (2,5)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs								

	Essai 1572 (LEAD ^{MC} 2)					Essai 1697 (LEAD ^{MC} 5)		
	0,6 mg de VICTOZA [®] + metformine	1,2 mg de VICTOZA [®] + metformine	1,8 mg de VICTOZA [®] + metformine	Placebo + metformine	Comparateur actif (metformine + glimépiride)	1,8 mg de VICTOZA [®] + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Comparateur actif (insuline glargine + metformine + glimépiride)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dorsalgie	7 (2,9)	5 (2,1)	6 (2,5)	4 (3,3)	9 (3,7)	7 (3,0)	3 (2,6)	8 (3,4)
Arthralgie	6 (2,5)	0 (0,0)	3 (1,2)	3 (2,5)	7 (2,9)	4 (1,7)	3 (2,6)	6 (2,6)
Spasmes musculaires	5 (2,1)	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (2,5)	3 (1,2)	2 (0,9)	3 (2,6)	3 (1,3)
Douleurs aux extrémités	0 (0,0)	2 (0,8)	7 (2,9)	1 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0,0)
Douleurs musculosquelettiques	3 (1,2)	1 (0,4)	3 (1,2)	3 (2,5)	1 (0,4)	3 (1,3)	2 (1,8)	4 (1,7)
Arthrose	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (1,7)	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (0,9)
Myalgie	1 (0,4)	3 (1,3)	4 (1,7)	2 (1,7)	4 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,9)	3 (1,3)
Cervicalgie	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,8)	3 (1,2)	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
Troubles du système nerveux								
Maux de tête	13 (5,4)	22 (9,2)	30 (12,4)	8 (6,6)	23 (9,5)	22 (9,6)	9 (7,9)	13 (5,6)
Étourdissements	5 (2,1)	7 (2,9)	5 (2,1)	1 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,3)	2 (1,8)	1 (0,4)
Sciaticque	3 (1,2)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Troubles psychiatriques								
Anxiété	0 (0,0)	1 (0,4)	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (2,6)	0 (0,0)
Dépression	0 (0,0)	4 (1,7)	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,2)	2 (0,9)	3 (2,6)	0 (0,0)
Insomnie	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,2)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Douleurs pharyngolaryngées	3 (1,2)	4 (1,7)	2 (0,8)	1 (0,8)	3 (1,2)	2 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,4)
Toux	4 (1,7)	3 (1,3)	2 (0,8)	1 (0,8)	5 (2,1)	4 (1,7)	1 (0,9)	7 (3,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Prurit	2 (0,8)	3 (1,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Éruption cutanée	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,8)	3 (1,2)	3 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,9)
Hyperhidrose	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles vasculaires								
Hypertension	5 (2,1)	7 (2,9)	5 (2,1)	2 (1,7)	6 (2,5)	7 (3,0)	3 (2,6)	5 (2,2)
Calcification vasculaire	2 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calcification aortique	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Artériosclérose	3 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hématome	3 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Le tableau 2 présente la liste des effets indésirables qui sont apparus en cours de traitement à une fréquence ≥ 1 % pendant l'essai NN2211-1860 d'une durée de 26 semaines, peu importe la relation de causalité établie par l'investigateur. Dans cet essai clinique comparatif sur VICTOZA[®], chaque médicament à l'étude s'ajoutait à la metformine (voir ESSAIS CLINIQUES à la PARTIE II).

Tableau 2 : Effets indésirables apparus en cours de traitement (à une fréquence ≥ 1 %) pendant l'essai 1860

	1,2 mg de VICTOZA® + metformine n = 221	1,8 mg de VICTOZA® + metformine n = 218	100 mg de sitagliptine + metformine n = 219
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	46 (20,8)	59 (27,1)	10 (4,6)
Diarrhée	16 (7,2)	25 (11,5)	10 (4,6)
Vomissements	17 (7,7)	21 (9,6)	9 (4,1)
Dyspepsie	7 (3,2)	14 (6,4)	5 (2,3)
Constipation	10 (4,5)	11 (5,0)	6 (2,7)
Flatulences	2 (0,9)	5 (2,3)	1 (0,5)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	3 (1,4)	5 (2,3)	2 (0,9)
Ballonnement abdominal	2 (0,9)	4 (1,8)	1 (0,5)
Douleur dans le haut de l'abdomen	5 (2,3)	4 (1,8)	2 (0,9)
Malaise abdominal	5 (2,3)	3 (1,4)	3 (1,4)
Douleur abdominale	5 (2,3)	2 (0,9)	6 (2,7)
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	21 (9,5)	28 (12,8)	26 (11,9)
Rhinite	1 (0,5)	8 (3,7)	2 (0,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (4,5)	7 (3,2)	8 (3,7)
Bronchite	3 (1,4)	3 (1,4)	5 (2,3)
Gastro-entérite	2 (0,9)	3 (1,4)	2 (0,9)
Sinusite	4 (1,8)	3 (1,4)	4 (1,8)
Grippe	13 (5,9)	2 (0,9)	5 (2,3)
Pharyngite	1 (0,5)	2 (0,9)	3 (1,4)
Infection des voies urinaires	4 (1,8)	1 (0,5)	2 (0,9)
Infection des voies respiratoires inférieures	0,0	0,0	3 (1,4)
Troubles du système nerveux			
Maux de tête	20 (9,0)	25 (11,5)	22 (10,0)
Étourdissements	8 (3,6)	9 (4,1)	6 (2,7)
Neuropathie diabétique	1 (0,5)	3 (1,4)	1 (0,5)
Hypoesthésie	2 (0,9)	0,0	3 (1,4)
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs			
Dorsalgie	8 (3,6)	8 (3,7)	10 (4,6)
Spasmes musculaires	3 (1,4)	4 (1,8)	0,0
Myalgie	0,0	4 (1,8)	5 (2,3)
Douleurs aux extrémités	1 (0,5)	4 (1,8)	5 (2,3)
Arthralgie	5 (2,3)	3 (1,4)	6 (2,7)
Douleurs musculosquelettiques	2 (0,9)	3 (1,4)	3 (1,4)
Tendinite	4 (1,8)	1 (0,5)	0,0
Troubles généraux et réactions au point d'injection			
Fatigue	7 (3,2)	9 (4,1)	1 (0,5)
Hématome au point d'injection	5 (2,3)	6 (2,8)	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte d'appétit	7 (3,2)	12 (5,5)	2 (0,9)
Anorexie	8 (3,6)	6 (2,8)	1 (0,5)
Dyslipidémie	4 (1,8)	1 (0,5)	4 (1,8)
Hyperglycémie	0,0	1 (0,5)	3 (1,4)
Hyperlipidémie	0,0	1 (0,5)	3 (1,4)
Examens			
Hausse de la calcitonine sanguine	6 (2,7)	9 (4,1)	5 (2,3)
Hausse de la protéine C-réactive	2 (0,9)	2 (0,9)	4 (1,8)
Perte de poids	4 (1,8)	2 (0,9)	0,0

	1,2 mg de VICTOZA® + metformine n = 221	1,8 mg de VICTOZA® + metformine n = 218	100 mg de sitagliptine + metformine n = 219
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Douleurs oropharyngées	1 (0,5)	5 (2,3)	3 (1,4)
Toux	4 (1,8)	2 (0,9)	3 (1,4)
Congestion nasale	0,0	0,0	4 (1,8)
Blessures, empoisonnement et complications de l'administration			
Contusion	3 (1,4)	3 (1,4)	3 (1,4)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Éruption cutanée	4 (1,8)	3 (1,4)	2 (0,9)
Hyperhidrose	3 (1,4)	1 (0,5)	2 (0,9)
Troubles vasculaires			
Hypertension	5 (2,3)	10 (4,6)	5 (2,3)
Troubles cardiaques			
Palpitations	3 (1,4)	0,0	0,0
Troubles de la vue			
Rétinopathie diabétique	3 (1,4)	2 (0,9)	1 (0,5)
Troubles psychiatriques			
Insomnie	3 (1,4)	2 (0,9)	1 (0,5)
Troubles endocriniens			
Goitre	2 (0,9)	1 (0,5)	4 (1,8)

Le tableau 3 présente la liste des effets indésirables qui sont apparus en cours de traitement à une fréquence ≥ 1 % pendant l'essai NN2211-1842 d'une durée de 52 semaines (phases principale et de prolongation), peu importe la relation de causalité établie par l'investigateur. Dans cet essai clinique comparatif, VICTOZA® à 1,8 mg s'employait avec l'insuline détémir (voir ESSAIS CLINIQUES à la PARTIE II).

Tableau 3 : Effets indésirables apparus en cours de traitement (à une fréquence ≥ 1 %) pendant l'essai 1842 (phases principale et de prolongation)

	1,8 mg de VICTOZA® + metformine n = 159	Levemir® (insuline détémir) + 1,8 mg de VICTOZA® n = 163	Sujets non randomisés n = 499
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	32 (20,1)	23 (14,1)	48 (9,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (3,8)	8 (4,9)	20 (4,0)
Grippe	6 (3,8)	5 (3,1)	11 (2,2)
Bronchite	1 (0,6)	6 (3,7)	6 (1,2)
Gastro-entérite virale	2 (1,3)	5 (3,1)	5 (1,0)
Infection des voies urinaires	2 (1,3)	4 (2,5)	11 (2,2)
Infection des voies respiratoires inférieures		3 (1,8)	
Infection dentaire	1 (0,6)	3 (1,8)	3 (0,6)
Sinusite	1 (0,6)	1 (0,6)	8 (1,6)
Gastro-entérite	2 (1,3)	2 (1,2)	5 (1,0)

	1,8 mg de VICTOZA® + metformine n = 159	Levemir® (insuline détémir) + 1,8 mg de VICTOZA® n = 163	Sujets non randomisés n = 499
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	2 (1,3)	1 (0,6)	
Sialoadénite		2 (1,2)	
Abscès dentaire		2 (1,2)	3 (0,6)
Infection virale	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,6)
Cystite	1 (0,6)		5 (1,0)
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	12 (7,5)	19 (11,7)	21 (4,2)
Nausées	10 (6,3)	6 (3,7)	17 (3,4)
Vomissements	5 (3,1)	8 (4,9)	15 (3,0)
Douleur dans le haut de l'abdomen	3 (1,9)	6 (3,7)	4 (0,8)
Constipation	4 (2,5)	5 (3,1)	8 (1,6)
Dyspepsie	3 (1,9)	5 (3,1)	9 (1,8)
Hémorroïdes		4 (2,5)	
Odontalgie	1 (0,6)	4 (2,5)	8 (1,6)
Douleur abdominale	3 (1,9)	2 (1,2)	5 (1,0)
Ballonnement abdominal		3 (1,8)	3 (0,6)
Malaise abdominal	2 (1,3)	1 (0,6)	2 (0,4)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	2 (1,3)	1 (0,6)	2 (0,4)
Hernie abdominale	1 (0,6)	2 (1,2)	
Examens			
Hausse des taux de lipase	5 (3,1)	18 (11,0)	20 (4,0)
Hausse de l'amylase sanguine	2 (1,3)	4 (2,5)	7 (1,4)
Hausse de la créatine kinase sanguine	3 (1,9)	2 (1,2)	4 (0,8)
Hausse de la leucocytémie		3 (1,8)	1 (0,2)
Hausse de l'urée sanguine	2 (1,3)		
Hausse de l'alanine aminotransférase		2 (1,2)	1 (0,2)
Hausse de la calcitonine sanguine			6 (1,2)
Troubles généraux et réactions au point d'injection			
Fatigue	3 (1,9)	6 (3,7)	2 (0,4)
Hématome au point d'injection	3 (1,9)	4 (2,5)	5 (1,0)
Réaction au point d'injection		4 (2,5)	
Pyrexie	2 (1,3)	3 (1,8)	
Syndrome d'allure grippale	1 (0,6)	2 (1,2)	5 (1,0)
Malaise	1 (0,6)	2 (1,2)	1 (0,2)
Blessures, empoisonnement et complications de l'administration			
Erreur de dose	1 (0,6)	4 (2,5)	1 (0,2)
Chute	2 (1,3)	2 (1,2)	5 (1,0)
Lacération	2 (1,3)		1 (0,2)
Troubles du système nerveux			
Maux de tête	13 (8,2)	10 (6,1)	28 (5,6)
Étourdissements	2 (1,3)	3 (1,8)	4 (0,8)
Léthargie	1 (0,6)	3 (1,8)	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Prurit	4 (2,5)	3 (1,8)	2 (0,4)
Éruption cutanée	3 (1,9)	3 (1,8)	4 (0,8)
Alopécie	2 (1,3)	3 (1,8)	1 (0,2)
Hyperhidrose		3 (1,8)	2 (0,4)
Eczéma			5 (1,0)

	1,8 mg de VICTOZA® + metformine n = 159	Levemir® (insuline détémir) + 1,8 mg de VICTOZA® n = 163	Sujets non randomisés n = 499
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Douleurs oropharyngées	7 (4,4)	4 (2,5)	7 (1,4)
Toux	3 (1,9)	5 (3,1)	4 (0,8)
Dyspnée	2 (1,3)		6 (1,2)
Épistaxis	2 (1,3)		3 (0,6)
Asthme		2 (1,2)	
Dysphonie		2 (1,2)	
Congestion nasale	1 (0,6)	2 (1,2)	
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs			
Dorsalgie	5 (3,1)	3 (1,8)	6 (1,2)
Arthralgie	3 (1,9)	3 (1,8)	7 (1,4)
Douleurs aux extrémités	2 (1,3)	2 (1,2)	3 (0,6)
Myalgie	2 (1,3)	2 (1,2)	1 (0,2)
Arthrose			
Troubles psychiatriques			
Dépression	2 (1,3)	3 (1,8)	6 (1,2)
Insomnie	2 (1,3)	3 (1,8)	7 (1,4)
Anxiété	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,6)
Stress		2 (1,2)	1 (0,2)
Troubles de la vue			
Rétinopathie diabétique	1 (0,6)	2 (1,2)	4 (0,8)
Troubles vasculaires			
Hypertension	3 (1,9)	2 (1,2)	13 (2,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte d'appétit	1 (0,6)	2 (1,2)	4 (0,8)
Troubles de l'appareil génital et des seins			
Dysfonction érectile	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,6)
Troubles cardiaques			
Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré		2 (1,2)	2 (0,4)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			
Otalgie	3 (1,9)	1 (0,6)	1 (0,2)
Acouphène	2 (1,3)		1 (0,2)
Troubles hépatobiliaires			
Stéatose hépatique		2 (1,2)	5 (1,0)
Troubles du sang et du système lymphatique			
Anémie	1 (0,6)	2 (1,2)	2 (0,4)

Le tableau 4 présente la liste des effets indésirables qui sont apparus en cours de traitement à une fréquence > 5 %, peu importe le lien de causalité établi par l'investigateur, dans le cadre d'un essai contrôlé par traitement actif administré en monothérapie d'une durée de 52 semaines (essai 1573; LEAD^{MC} 3). La durée moyenne de l'exposition était de 289, 280 et 274 jours dans les groupes de traitement recevant les doses de VICTOZA® à 1,8 mg, de VICTOZA® à 1,2 mg et de glimépiride à 8 mg, respectivement (voir ESSAIS CLINIQUES à la Partie II).

Tableau 4 : Effets indésirables apparus en cours de traitement (à une fréquence > 5 %) par classe de systèmes-organes et terme privilégié – population évaluable pour l’innocuité (essai 1573)

Classe de systèmes-organes / terme privilégié	Liraglutide à 1,8 mg n = 246 (%)	Liraglutide à 1,2 mg n = 251 (%)	Glimépiride n = 248 (%)
Troubles gastro-intestinaux	126 (51,2)	122 (48,6)	64 (25,8)
Constipation	28 (11,4)	21 (8,4)	12 (4,8)
Diarrhée	46 (18,7)	39 (15,5)	22 (8,9)
Flatulences	13 (5,3)	4 (1,6)	4 (1,6)
Nausées	72 (29,3)	69 (27,5)	21 (8,5)
Vomissements	23 (9,3)	31 (12,4)	9 (3,6)
Troubles généraux et réactions au point d’injection	41 (16,7)	33 (13,1)	37 (14,9)
Infections et infestations	102 (41,5)	119 (47,4)	90 (36,3)
Grippe	20 (8,1)	17 (6,8)	9 (3,6)
Rhinopharyngite	9 (3,7)	17 (6,8)	13 (5,2)
Sinusite	13 (5,3)	15 (6,0)	15 (6,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (9,8)	23 (9,2)	14 (5,6)
Infection des voies urinaires	10 (4,1)	20 (8,0)	10 (4,0)
Blessures, empoisonnement et complications de l’administration	24 (9,8)	22 (8,8)	29 (11,7)
Examens	23 (9,3)	16 (6,4)	18 (7,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	35 (14,2)	38 (15,1)	28 (11,3)
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs	46 (18,7)	48 (19,1)	38 (15,3)
Dorsalgie	11 (4,5)	14 (5,6)	11 (4,4)
Troubles du système nerveux	49 (19,9)	56 (22,3)	55 (22,2)
Étourdissements	16 (6,5)	13 (5,2)	13 (5,2)
Maux de tête	18 (7,3)	27 (10,8)	23 (9,3)
Troubles psychiatriques	21 (8,5)	21 (8,4)	14 (5,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	28 (11,4)	21 (8,4)	28 (11,3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	24 (9,8)	23 (9,2)	17 (6,9)
Troubles vasculaires	15 (6,1)	11 (4,4)	17 (6,9)
Hypertension	8 (3,3)	7 (2,8)	15 (6,0)

Tableau 1 : Effets indésirables (à une fréquence ≥ 1 %) par classe de systèmes-organes et terme privilégié (essai LEADER EX2211-3748)

Classe de systèmes-organes / terme privilégié	Liraglutide n = 4 668 (%)	Placebo n = 4 672 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	89 (1,9)	31 (0,7)
Nausées	175 (3,7)	44 (0,9)
Vomissements	97 (2,1)	24 (0,5)
Examens		
Augmentation du taux de lipase	47 (1,0)	21 (0,4)
Troubles hépatobiliaires		
Cholécystite aiguë*	50 (1,1)	32 (0,7)
Choléolithiase	68 (1,5)	50 (1,1)

* Combinaison des deux termes privilégiés, cholécystite et cholécystite aiguë

** Ce tableau n’inclut que les événements indésirables dont la différence de fréquence observée était importante.

Cancer médullaire de la thyroïde : (voir **Mises en garde et précautions importantes sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le taux sérique de calcitonine, un marqueur biologique du cancer médullaire de la thyroïde, a été surveillé tout au long des essais cliniques sur VICTOZA[®]. À la fin des essais contrôlés sur le contrôle glycémique, le taux sérique moyen ajusté de calcitonine était plus élevé chez les patients traités par VICTOZA[®] que chez ceux recevant le placebo, mais il n'était pas plus élevé que chez les patients recevant un comparateur actif. Les différences de moyenne entre les groupes étaient d'environ 0,1 ng/L ou moins. Chez les patients ayant un taux de calcitonine inférieur à 20 ng/L avant le début du traitement, on a observé une augmentation du taux de calcitonine à plus de 20 ng/L chez 0,7 % de ceux qui recevaient VICTOZA[®], chez 0,3 % de ceux qui recevaient le placebo et chez 0,5 % de ceux qui recevaient un comparateur actif. La portée clinique de ces résultats reste inconnue.

Cancer papillaire de la thyroïde : Dans le cadre des essais cliniques terminés, les taux de carcinome papillaire de la thyroïde étaient de 1,5 (traitement avec le liraglutide) et de 0,5 (traitement sans liraglutide) par 1 000 patients-années d'exposition. Les cancers papillaires (folliculaires) de la thyroïde étaient plus fréquents chez les patients participant aux essais cliniques sur le liraglutide que dans la population générale au Canada. Un nombre élevé de patients participant aux essais cliniques sur le liraglutide ont subi une thyroïdectomie à la suite d'examens de la thyroïde. La majorité des carcinomes papillaires ont été découverts de manière fortuite à la suite d'une augmentation du taux sérique de calcitonine qui a entraîné une thyroïdectomie. Tous ces carcinomes, sauf un, étaient des microcarcinomes de moins de 1,0 cm. Parmi les patients atteints d'une maladie préexistante de la thyroïde, les taux de néoplasmes de la thyroïde chez les patients traités avec le liraglutide et chez ceux prenant le placebo étaient semblables, soit respectivement 28,8 et 29,3 cas par 1 000 patients-années. Aucun néoplasme de la thyroïde n'a été observé dans un groupe recevant un comparateur actif.

Maladie thyroïdienne : Des événements indésirables touchant la thyroïde, comme le goitre, ont été signalés lors d'essais cliniques, notamment chez des patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Par conséquent, VICTOZA[®] doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Néoplasmes : Au cours des essais cliniques de longue et moyenne durée, 115 nouveaux néoplasmes ont été signalés, et 45 d'entre eux étaient des néoplasmes malins. Le pourcentage et le taux (entre parenthèses) de patients atteints d'un néoplasme malin ou bénin était de 1,8 % (26,9 cas par 1 000 patients-années) pour le liraglutide, de 1,2 % (17,0 cas par 1 000 patients-années) pour les comparateurs actifs et de 1,3 % (25,3 cas par 1 000 patients-années) pour le placebo. Le pourcentage et le taux de patients atteints d'un néoplasme malin était de 0,8 % (10,9 cas par 1 000 patients-années) pour le liraglutide, de 0,5 % (7,2 cas par 1 000 patients-années) pour les comparateurs actifs et de 0,3 % (6,3 cas par 1 000 patients-années) pour le placebo.

Le néoplasme de la thyroïde était le type de néoplasme le plus fréquent. Le pourcentage et le taux de patients atteints d'un néoplasme bénin de la thyroïde étaient plus élevés chez les sujets recevant le liraglutide (1,1 % ou 16,0 cas par 1 000 patients-années) que chez ceux recevant un comparateur actif (0,6 % ou 9,8 cas par 1 000 patients-années) ou un placebo (1,0 % ou 19 cas

par 1 000 patients-années). En ce qui concerne les néoplasmes malins, qui sont plus pertinents sur le plan clinique, les types de cancer les plus observés chez les patients étaient les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du rectum et du côlon ainsi que le carcinome basocellulaire et l'adénocarcinome rénal. Les pourcentages de patients atteints d'un cancer de la prostate, du sein ou du côlon ou d'un adénocarcinome rénal étaient similaires chez les sujets recevant le liraglutide et ceux recevant l'un ou l'autre des comparateurs. Aucun cas de cancer du rectum ou de carcinome basocellulaire n'a été observé chez les patients recevant l'un des comparateurs. Les autres types de néoplasmes malins étaient peu fréquents et leur apparition ne correspondait à aucun schéma particulier.

Dans une autre étude clinique comparant VICTOZA[®] + metformine à la sitagliptine + metformine (essai NN2211-1860), si l'on tient compte de tous les effets indésirables de la catégorie « Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes) » qui ont été rapportés en 52 semaines, 2 sujets (0,9 %) en ont signalé 2 épisodes; 8 sujets (3,7 %), 9 épisodes et 2 sujets (0,9 %), 2 épisodes pour les groupes sous 1,2 mg de liraglutide + metformine, 1,8 mg de liraglutide + metformine et sitagliptine + metformine, respectivement. Parmi ceux-ci, 1 néoplasme malin (carcinome de l'épiglotte) a été signalé dans le groupe sous 1,2 mg de liraglutide + metformine, 3 néoplasmes malins (cancer du sein, cancer du côlon et carcinome pancréatique) ont été signalés dans le groupe sous 1,8 mg de liraglutide + metformine et 1 néoplasme malin (cancer du rein) a été signalé dans le groupe sous sitagliptine + metformine. Aucun cancer de la thyroïde n'a été observé.

Dans l'étude LEADER, les néoplasmes ont été évalués en fonction des événements confirmés par décision. Dans l'ensemble, les incidences de néoplasmes confirmés par un comité d'examen des événements (pour le liraglutide : 10,1 %, soit 3,3 événements par 100 patients-années d'observation; pour le placebo : 9,0 %, soit 3,0 événements par 100 patients-années d'observation), de néoplasmes bénins (pour le liraglutide : 3,6 %, soit 1,0 événement par 100 patients-années d'observation; pour le placebo : 3,1 %, 1,0 événement par 100 patients-années d'observation) et de néoplasmes malins (pour le liraglutide : 6,3 %, soit 2,0 événements par 100 patients-années d'observation; pour le placebo : 6,0 %, soit 1,8 événement par 100 patients-années d'observation) étaient comparables dans tous les groupes de traitement.

Système cardiovasculaire : Au cours des essais réunis de moyenne ou longue durée (de phase IIIa, LEAD^{MC}), y compris dans les groupes de traitement sans insu, le taux de tachyrythmie quelconque était de 16,5 cas par 1 000 patients-années (0,7 %) pour le liraglutide, de 6,1 cas par 1 000 patients-années (0,2 %) pour le placebo et de 15,3 cas par 1 000 patients-années (0,7 %) pour les comparateurs actifs. Le type de tachyrythmie le plus observé était l'extrasystole. Le taux réuni de fibrillation auriculaire, de flutter auriculaire, de tachycardie supraventriculaire et d'arythmie supraventriculaire était de 6,4 épisodes par 1 000 patients-années avec le liraglutide et de 5,6 épisodes par 1 000 patients-années avec les comparateurs actifs. Aucun épisode de ce type n'a été observé avec le placebo. Le taux des effets indésirables de type tachyrythmie qui ont été rapportés comme des effets indésirables graves était de 2,7, de 0 et de 2,8 par 1 000 patients-années respectivement avec VICTOZA[®], le placebo et les comparateurs actifs.

Lors des essais réunis de longue durée (de phase IIIa, LEAD^{MC}), le taux de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré était de 2,6 cas par 1 000 patients-années dans le groupe recevant le liraglutide, de 0 cas par 1 000 patients-années dans le groupe recevant le placebo et de 1,4 cas par 1 000 patients-années dans le groupe recevant un comparateur actif.

Pour ces essais, les investigateurs décidaient si les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue d'importance clinique, comme un infarctus du myocarde dans les six derniers mois ou une insuffisance cardiaque, étaient exclus. Les patients ayant une hypertension non maîtrisée, traitée ou non (pression artérielle systolique de 180 mm Hg ou diastolique de 100 mm Hg) étaient exclus de ces essais (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Maladies cardiovasculaires – Patients atteints d'un IM récent, d'angine instable ou d'insuffisance cardiaque congestive; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque et Médicaments qui allongent l'intervalle PR; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Électrophysiologie cardiaque).

Au cours de l'essai 1860, après 26 semaines, des effets indésirables de nature cardiaque avaient été observés chez 2,7 %, 0,9 % et 0,9 % des patients ayant reçu 1,2 mg de liraglutide + metformine, 1,8 mg de liraglutide + metformine et la sitagliptine + metformine, respectivement. Après 52 semaines, des effets indésirables de nature cardiaque étaient survenus chez 4,1 %, 1,8 % et 1,4 % des patients ayant reçu 1,2 mg de liraglutide + metformine, 1,8 mg de liraglutide + metformine et la sitagliptine + metformine, respectivement.

Augmentation de la fréquence cardiaque : Chez les patients atteints de diabète, une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2 ou 3 battements par minute par rapport au départ a été observée lors d'essais cliniques de longue durée sur VICTOZA[®], dont l'étude LEADER. Dans cette étude, on n'a observé aucun effet indésirable sur le plan clinique à long terme d'une augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'événements cardiovasculaires. Par ailleurs, la proportion de patients présentant des effets indésirables liés à des arythmies était comparable dans les groupes sous VICTOZA[®] et sous placebo.

Pression artérielle : Dans l'étude LEADER, VICTOZA[®] abaissait la pression artérielle systolique comparativement au placebo (-1,4 mm Hg p/r à -0,2 mm Hg; différence estimée entre les traitements [DET] : -1,20 mm Hg [-1,92; -0,48]), tandis que la pression artérielle diastolique diminuait moins avec le liraglutide comparativement au placebo (-0,8 mm Hg p/r à -1,4 mm Hg, respectivement, DET : 0,59 [0,19; 0,99]) après 36 mois.

Pancréatite : Durant les essais cliniques sur VICTOZA[®], il y a eu 13 cas de pancréatite chez les sujets traités par VICTOZA[®] et 1 cas chez les sujets recevant un comparateur (2,4 contre 0,5 cas par 1 000 patients-années). Parmi les 13 cas associés à VICTOZA[®], il y avait 9 cas de pancréatite aiguë et 4 cas de pancréatite chronique. Tous les cas étaient graves, sauf un cas de pancréatite chronique chez un patient recevant VICTOZA[®]. Un cas mortel de pancréatite nécrosante a été observé chez un sujet traité par VICTOZA[®] (voir Pancréatite sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'étude LEADER, une pancréatite aiguë a été confirmée par décision chez 18 patients traités par VICTOZA[®] (1,1 cas par 1 000 patients-années d'observation) et chez 23 patients recevant le placebo (1,7 cas par 1 000 patients-années d'observation), dans le cadre d'un traitement de référence dans les deux cas. De plus, on n'a signalé aucun cas de pancréatite chronique confirmée par décision chez les patients traités par VICTOZA[®], alors qu'on en a signalé 2 chez les patients traités par placebo. Pour l'étude LEADER, on a recruté 267 patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë ou chronique; parmi ces patients, 2 sur 147 (1,4 %) du groupe sous VICTOZA[®] et 6 sur 120 (5,0 %) du groupe sous placebo ont présenté un nouvel événement de pancréatite aiguë confirmée par décision (voir Pancréatite sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enzymes pancréatiques

VICTOZA[®] est associé à une augmentation moyenne des taux de lipase et d'amylase (des enzymes pancréatiques) pouvant aller jusqu'à 38 % et 21 %, respectivement, par rapport aux valeurs initiales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Pancréatite). Dans le cadre du programme d'essais cliniques, l'augmentation des taux de lipase et d'amylase n'était pas un facteur prédictif de pancréatite. La portée clinique des taux élevés de lipase et d'amylase est inconnue.

Hypoglycémie : Il y a eu de rares épisodes d'hypoglycémie grave pendant les études de phase IIIa de longue durée (9 épisodes chez 8 sujets). Dans le cadre de l'essai clinique de phase IIIb comparant VICTOZA[®] + metformine à la sitagliptine + metformine (essai NN2211-1860), un épisode d'hypoglycémie grave a été signalé chez un patient traité avec VICTOZA[®]. Quand on a ajouté l'insuline détémir à l'association VICTOZA[®] 1,8 mg + metformine, aucun épisode d'hypoglycémie grave (où le patient était incapable de traiter l'épisode lui-même) n'a été observé.

Six de ces épisodes sont survenus quand le liraglutide était administré en association avec le glimépiride. Ainsi, quand le liraglutide était employé avec une sulfonyleurée ou une insuline, une augmentation du taux d'hypoglycémie était observée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme – Hypoglycémie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques).

Au cours de l'essai 1572 (LEAD^{MC} 2), le taux d'hypoglycémie mineure était respectivement de 0,14, de 0,03, de 0,09, de 0,13 et de 1,23 épisode/ patient-année dans les groupes recevant 0,6 mg de liraglutide, 1,2 mg de liraglutide, 1,8 mg de liraglutide, un placebo et le glimépiride en plus de la metformine; la proportion correspondante de sujets atteints était respectivement de 3,3 %, de 0,8 %, de 2,5 %, de 2,5 % et de 16,9 %. Le taux d'hypoglycémie nocturne mineure était respectivement de 0,00, de 0,02, de 0,00, de 0,02 et de 0,05 épisode/patient-année.

Au cours de l'essai 1697 (LEAD^{MC} 5), le taux d'hypoglycémie mineure était respectivement de 1,16, de 0,95 et de 1,29 épisode/patient-année dans les groupes recevant 1,8 mg de liraglutide, le placebo et l'insuline glargine, en appoint avec le glimépiride et la metformine; la proportion correspondante de sujets atteints était respectivement de 27,4 %, de 16,7 % et de 28,9 %. Des épisodes d'hypoglycémie grave sont survenus seulement dans le groupe du liraglutide,

6 épisodes ayant été rapportés par 5 sujets. Le taux d'hypoglycémie grave était respectivement de 0,06, de 0,00 et de 0,00 épisode/patient-année et le taux d'hypoglycémie nocturne, de 0,16, de 0,19 et de 0,23 épisode/patient-année dans les groupes recevant 1,8 mg de liraglutide, le placebo et l'insuline glargine, chacun en association avec le glimépiride et la metformine.

Au cours de l'essai 1860, le taux d'hypoglycémie mineure était respectivement de 0,18, de 0,37 et de 0,11 épisode/patient-année dans les groupes recevant 1,2 mg de liraglutide, 1,8 mg de liraglutide et la sitagliptine, chacun en association avec la metformine; la proportion correspondante de sujets atteints était respectivement de 5,4 %, de 5,0 % et de 4,6 %. Le taux d'hypoglycémie quelconque et le taux d'hypoglycémie mineure étaient nettement plus élevés dans le groupe traité avec 1,8 mg de liraglutide et la metformine que dans celui recevant la sitagliptine et la metformine.

Au cours de l'essai 1842, aucun épisode d'hypoglycémie grave n'a été observé lors de l'ajout de l'insuline au traitement par VICTOZA® à 1,8 mg en association avec de la metformine. Le taux d'hypoglycémie mineure (où le patient est capable de traiter l'épisode lui-même) pendant la phase principale de 26 semaines et la phase de prolongation de 26 semaines était peu élevé dans tous les groupes, soit respectivement de 0,23, de 0,03 et de 0,12 épisode par patient-année dans le groupe recevant l'insuline détémir, en plus de 1,8 mg de liraglutide et de la metformine, dans le groupe recevant 1,8 mg de liraglutide et la metformine et chez les sujets non randomisés recevant 1,8 mg de liraglutide et la metformine. L'incidence d'épisodes d'hypoglycémie mineure était nettement plus élevée sur le plan statistique dans le groupe recevant l'insuline détémir, 1,8 mg de liraglutide et de la metformine que dans le groupe recevant 1,8 mg de liraglutide et la metformine seulement ($p = 0,0011$) quand on a exclu le cas aberrant d'un patient du groupe sous 1,8 mg de liraglutide et metformine ayant des antécédents d'hypoglycémie fréquente.

Dans l'essai LEADER, des épisodes d'hypoglycémie grave ou confirmée ont été observés principalement chez des sujets traités par de l'insuline, une sulfonyleurée (SU) / des glinides ou une association des deux, au début (c.-à-d., 90 % des sujets présentant une hypoglycémie grave, dans n'importe lequel des groupes de traitement, recevaient de l'insuline et/ou une SU / des glinides au départ). Les caractéristiques des épisodes d'hypoglycémie grave sont présentées au tableau 6 ci-dessous. La plupart des événements d'hypoglycémie ont été considérés comme des « épisodes symptomatiques ».

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des épisodes d'hypoglycémie grave – série complète d'analyses

	Liraglutide			Placebo		
	n (%)	E	T	n	E	T
Nombre de sujets	4 668			4 672		
PAO	17 341			17 282		
Épisodes d'hypoglycémie grave	114 (2,44)	178	1,03	153 (3,27)	255	1,48
Épisodes accompagnés de convulsions ou d'un coma	21 (0,4)	26	0,15	18 (0,4)	18	0,10
Épisodes symptomatiques	111 (2,4)	170	0,98	145 (3,1)	240	1,39
Épisodes associés à l'exercice	9 (0,2)	9	0,05	11 (0,2)	13	0,08
Inscrit comme un EIG	55 (1,2)	70	0,40	88 (1,9)	111	0,64

n : nombre de sujets; % : proportion de sujets; PAO : patient-année d'observation; E : nombre d'événements; T : taux d'événements par 100 patients-années d'observation; hypoglycémie grave : épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour l'administration active des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation; EIG : effet indésirable grave; SU : sulfonylurée
Effet indésirable grave selon la présentation de l'épisode d'hypoglycémie faite par l'investigateur.

Effets indésirables gastro-intestinaux : Au cours des essais cliniques de longue durée réunis, des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés chez 41 % des patients traités avec VICTOZA[®]. Ces effets étaient liés à la dose de VICTOZA[®]. Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés chez 17 % des patients recevant l'un des comparateurs. Les nausées, les vomissements, la diarrhée, la dyspepsie et la constipation sont survenus plus souvent chez les patients traités avec VICTOZA[®]. Environ 13 % des patients traités avec VICTOZA[®] et 2 % de ceux recevant l'un des comparateurs ont eu des nausées au cours des deux premières semaines de traitement. La plupart des épisodes de nausée étaient d'une intensité légère ou modérée, qui a diminué avec le temps (voir la figure 1)⁴. Les effets indésirables gastro-intestinaux ont mené au retrait de 5,0 % des patients traités avec VICTOZA[®] et de 0,5 % des patients prenant l'un des comparateurs, le plus souvent au cours des 2-3 premiers mois des essais.

Au cours de l'essai NN2211-1860, le pourcentage des patients qui ont signalé avoir eu des nausées au cours des deux premières semaines de traitement était de 16,3 %, de 17,4 % et de 2,7 % dans les groupes recevant respectivement 1,2 mg de liraglutide, 1,8 mg de liraglutide et la sitagliptine, chacun en association avec la metformine.

Au cours de l'essai NN2211-1842, le pourcentage des patients ayant signalé des nausées au cours des 12 premières semaines de traitement était de 14,1 %, de 18,9 % et de 24,2 % respectivement, dans le groupe recevant l'insuline détémir, 1,8 mg de liraglutide et de la metformine, dans le groupe recevant 1,8 mg de liraglutide et la metformine, et chez les sujets non randomisés recevant 1,8 mg de liraglutide et la metformine. Pendant la période de traitement subséquente de 52 semaines, 2,5 %, 1,9 % et 3,6 % des patients ont signalé des nausées dans le groupe sous insuline détémir, 1,8 mg de liraglutide et metformine, dans le groupe sous 1,8 mg de liraglutide et metformine, et chez les sujets non randomisés recevant 1,8 mg de liraglutide et la

metformine, respectivement. Au total, 8,6 % (n = 85) des patients se sont retirés de l'étude en raison des effets indésirables gastro-intestinaux.

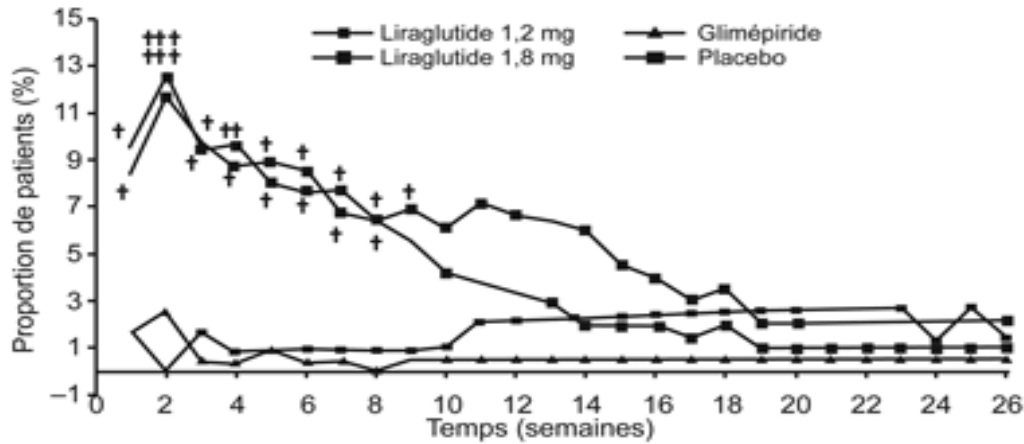


Figure 1 : Proportion observée de patients nauséux au cours de l'essai LEAD^{MC} 2.
^{†††} $p < 0,0001$, ^{††} $p < 0,01$, [†] $p < 0,5$ par rapport au placebo⁴.

Le taux de troubles gastro-intestinaux chez les patients traités avec VICTOZA[®] augmentait avec l'âge, en particulier chez les patients prenant 1,8 mg de VICTOZA[®] (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE – Gériatrie (> 65 ans); MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Troubles gastro-intestinaux; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique – Vidange gastrique).

Les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine entre 60 et 90 mL/min, entre 30 et 59 mL/min et < 30 mL/min, respectivement) peuvent présenter plus d'effets gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par le liraglutide.

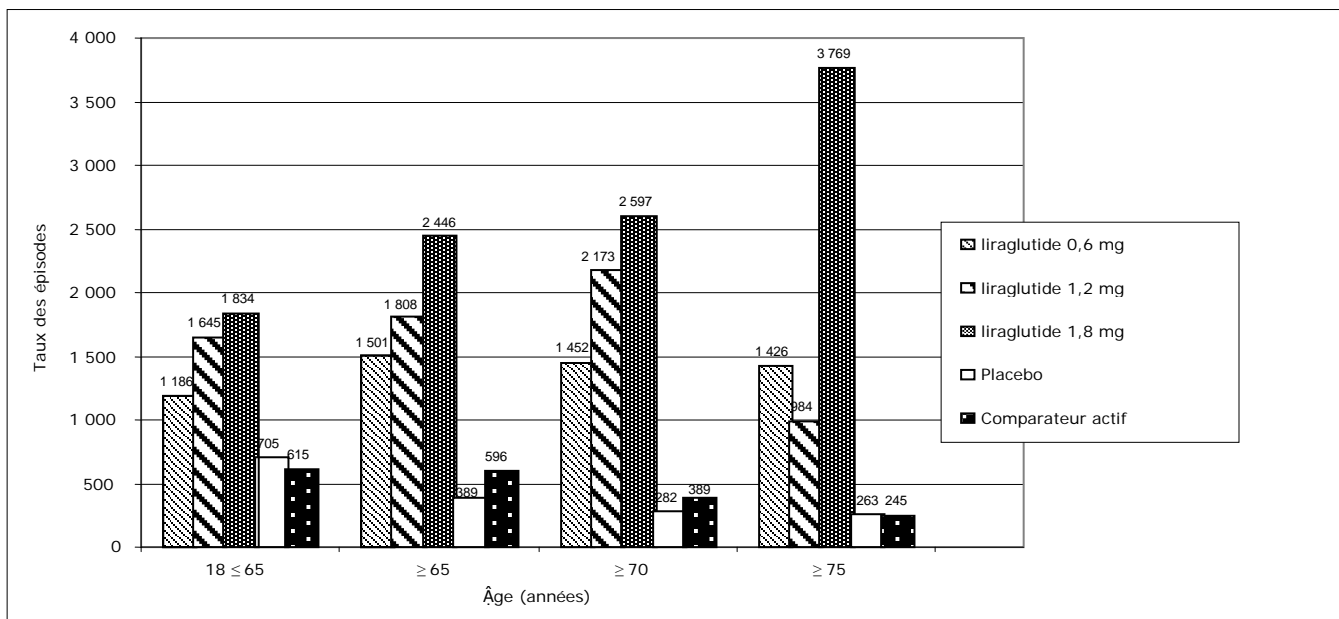


Figure 2 : Taux des épisodes de troubles gastro-intestinaux selon le traitement et le groupe d'âge, dans la population d'innocuité de l'ensemble des essais cliniques de longue durée

Cholélithiase et cholécystite : Dans les essais contrôlés sur le contrôle glycémique avec VICTOZA[®], l'incidence de cholélithiase était de 0,3 % chez les patients traités par VICTOZA[®] et chez les patients sous placebo. Quant à l'incidence de cholécystite, elle était de 0,2 % autant chez les patients traités par VICTOZA[®] que chez les patients sous placebo.

Dans l'essai LEADER, l'incidence de cholélithiase était de 1,5 % (soit 3,9 cas par 1 000 patients-années d'observation) dans le groupe traité par VICTOZA[®] et de 1,1 % (soit 2,8 cas par 1 000 patients-années d'observation) dans le groupe sous placebo; dans les deux cas, les patients recevaient un traitement de référence. L'incidence de cholécystite aiguë était de 1,1 % (soit 2,9 cas par 1 000 patients-années d'observation) chez les patients traités par VICTOZA[®] et de 0,7 % (soit 1,9 cas par 1 000 patients-années d'observation) chez les patients sous placebo.

Immunogénicité : Les patients traités par VICTOZA[®] peuvent produire des anticorps anti-liraglutide, ce qui concorde avec les propriétés potentiellement immunogènes des agents pharmaceutiques à base de peptides. La détection de la formation d'anticorps dépend beaucoup de la sensibilité et de la spécificité du dosage. En outre, la fréquence observée de positivité des anticorps (y compris des anticorps neutralisants) dans un dosage peut être influencée par plusieurs facteurs, dont les suivants : méthodologie de dosage, manipulation des échantillons, moment du prélèvement des échantillons, médicaments concomitants et maladie sous-jacente. C'est pourquoi la fréquence des anticorps dirigés contre le liraglutide ne peut pas être comparée directement à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits.

Au cours de cinq essais cliniques menés à double insu d'une durée d'au moins 26 semaines, de 50 à 70 % des patients traités par VICTOZA[®] ont subi des analyses à la fin du traitement afin de détecter la présence d'anticorps anti-liraglutide. De faibles titres (concentrations n'exigeant pas la dilution du sérum) d'anticorps ont été observés chez 8,6 % de ces patients traités par VICTOZA[®]. Des anticorps croisés anti-liraglutide dirigés contre le GLP-1 (*glucagon-like*

peptide-1) naturel ont été décelés chez 6,9 % des patients traités par VICTOZA[®] en monothérapie lors d'un essai clinique mené à double insu pendant 52 semaines et chez 4,8 % des patients traités par VICTOZA[®] en association avec un autre traitement lors d'essais cliniques menés à double insu pendant 26 semaines. L'effet neutralisant de ces anticorps croisés sur le GLP-1 naturel n'a pas été étudié; par conséquent, le potentiel clinique de neutralisation du GLP-1 naturel n'a pas été évalué. Des anticorps ayant un effet neutralisant sur le liraglutide ont été décelés lors d'une analyse *in vitro* chez 2,3 % des patients traités par VICTOZA[®] en monothérapie lors d'un essai clinique mené à double insu pendant 52 semaines et chez 1,0 % des patients traités par VICTOZA[®] en association lors d'essais cliniques menés à double insu pendant 26 semaines.

La formation d'anticorps ne s'accompagnait pas d'une réduction de l'efficacité de VICTOZA[®] si l'on compare le taux d'HbA_{1c} moyen des patients séropositifs à celui des patients séronégatifs pour des anticorps. Par contre, les trois patients pour lesquels le titre d'anticorps anti-liraglutide était le plus élevé n'ont pas vu leur taux d'HbA_{1c} diminuer pendant le traitement par VICTOZA[®].

Lors de cinq essais cliniques menés à double insu sur le contrôle glycémique avec VICTOZA[®], des effets indésirables composites potentiellement liés à l'immunogénicité, comme l'urticaire ou l'œdème de Quincke, ont été observés chez 0,8 % des patients traités par VICTOZA[®] ainsi que chez 0,4 % des patients traités avec l'un des comparateurs. L'urticaire représentait environ la moitié de ces effets composites observés chez les patients traités par VICTOZA[®]. Les patients ayant des anticorps anti-liraglutide n'étaient donc pas plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'immunogénicité faisant partie des effets composites que ceux n'en ayant pas.

Dans l'essai LEADER, les anticorps anti-liraglutide ont été décelés chez 11 des 1 247 (0,9 %) patients traités par VICTOZA[®] chez qui on avait effectué un dosage des anticorps.

Réactions au point d'injection : Lors des essais cliniques comparatifs de longue durée, des réactions au point d'injection ont été observées chez environ 2 % des patients traités avec VICTOZA[®]. Ces réactions étaient le plus souvent des ecchymoses et des douleurs. Le taux de réactions au point d'injection (nombre d'épisodes par 1 000 patients-années) était respectivement de 18,1, de 27,6 et de 37,6 chez les sujets recevant le liraglutide à la dose de 0,6 mg, de 1,2 mg et de 1,8 mg, comparativement à 34,0 et à 14,9 chez les sujets recevant un placebo ou un comparateur actif.

Lors d'un essai clinique comparant VICTOZA[®] plus la metformine à la sitagliptine plus la metformine (essai NN2211-1860), des réactions au point d'injection ont été observées chez 3 % des patients traités avec VICTOZA[®]. Ces réactions étaient le plus souvent des hématomes, des ecchymoses et des douleurs. Le nombre de réactions au point d'injection était de 10 épisodes signalés par 8 des 221 patients du groupe recevant 1,2 mg de liraglutide, et de 13 épisodes chez 7 des 218 patients du groupe recevant 1,8 mg de liraglutide. Comme prévu, aucune réaction au point d'injection n'a été observée chez les sujets du groupe recevant le comparateur, qui était administré par voie orale uniquement.

Moins de 0,2 % des patients traités avec VICTOZA[®] ont arrêté le traitement à cause des réactions au point d'injection. Aucun d'entre eux n'était séropositif pour des anticorps anti-liraglutide.

Effets indésirables graves peu fréquents et effets indésirables rares d'intérêt observés au cours des essais cliniques (fréquence ≥ 0,1 % et < 1 %)

Troubles cardiaques : angine de poitrine, infarctus aigu du myocarde, infarctus du myocarde, coronaropathie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive et tachycardie supraventriculaire.

Troubles de la vue : cataracte.

Troubles gastro-intestinaux : appendicite perforante, gastrite, hernie inguinale et pancréatite.

Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactiques

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, gastro-entérite et ostéomyélite.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : cancer papillaire de la thyroïde, cancer de la prostate et cancer du sein.

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs : protrusion discale.

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral et syncope.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation et hypoglycémie.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

Les effets indésirables supplémentaires ci-dessous ont été signalés lors de l'utilisation de VICTOZA[®] à la suite de son lancement sur le marché. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement parmi un nombre indéterminé de personnes, il est généralement impossible d'en tirer des données fiables sur la fréquence ou d'établir une relation causale entre ces effets indésirables et l'exposition au médicament.

- Déshydratation résultant des nausées et vomissements et de la diarrhée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS à la PARTIE I et à la PARTIE III);
- Augmentation de la créatinine sérique, insuffisance rénale aiguë ou aggravation de l'insuffisance rénale chronique, nécessitant parfois une hémodialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS à la PARTIE I et à la PARTIE III);
- Œdème de Quincke et réactions anaphylactiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS à la PARTIE I et EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE à la PARTIE III);
- Réactions allergiques : éruption cutanée et prurit;
- Pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique ou nécrosante, parfois mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS à la PARTIE I);
- Carcinome médullaire de la thyroïde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);

- Troubles hépatobiliaires : élévations des taux d'enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, cholestase, hépatite (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement importante n'a été mise en évidence avec VICTOZA[®].

Interactions médicament-médicament

Évaluation *in vitro* des interactions médicament-médicament

VICTOZA[®] s'est révélé très peu susceptible de causer des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament, reliées au cytochrome P450 (CYP) ou à la fixation aux protéines plasmatiques.

Évaluation *in vivo* des interactions médicament-médicament

Les interactions médicament-médicament ont été étudiées à l'aide d'acétaminophène, de digoxine, de lisinopril, de griséofulvine et d'atorvastatine, qui présentent différents degrés de solubilité et de perméabilité. En outre, des études ont été effectuées relativement à l'effet du liraglutide sur l'absorption de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel administrés ensemble dans un contraceptif oral.

Le léger retard de la vidange gastrique occasionné par le liraglutide n'a pas empêché l'absorption des médicaments oraux à un degré cliniquement pertinent. Quelques patients traités par le liraglutide ont signalé au moins un épisode de diarrhée grave. La diarrhée peut avoir un effet sur l'absorption de produits médicinaux administrés en concomitance par voie orale. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence quand un médicament oral est administré avec VICTOZA[®].

Acétaminophène

VICTOZA[®] n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à l'acétaminophène, administré à raison d'une dose unique de 1 000 mg. La C_{max} d'acétaminophène a diminué de 31 % et le T_{max} médian a accusé un retard allant jusqu'à 15 minutes.

Atorvastatine

VICTOZA[®] n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à l'atorvastatine, administrée à raison d'une dose unique de 40 mg. Après la prise de liraglutide, la C_{max} d'atorvastatine a diminué de 38 % et le T_{max} médian a accusé un retard de 1 à 3 heures.

Griséofulvine

VICTOZA[®] n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à la griséofulvine, administrée à raison d'une dose unique de 500 mg. La C_{max} de la griséofulvine a augmenté de 37 %, tandis que le T_{max} médian est resté le même.

Digoxine

L'administration d'une dose unique de 1 mg de digoxine en association avec le liraglutide a produit une réduction de l'ASC de la digoxine de 16 %, tandis que la C_{\max} a diminué de 31 %. La médiane du temps nécessaire pour atteindre la C_{\max} de digoxine (T_{\max}) a été prolongée, passant de 1 h à 1,5 h.

Lisinopril

L'administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril en association avec le liraglutide a entraîné une réduction de l'ASC du lisinopril de 15 %, tandis que la C_{\max} a diminué de 27 %. La prise de liraglutide a retardé l'atteinte de la C_{\max} de lisinopril, le T_{\max} médian passant de 6 h à 8 h.

Contraceptifs oraux

VICTOZA[®] a fait baisser la C_{\max} d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel de 12 % et de 13 %, respectivement, après la prise d'une dose unique d'un contraceptif oral. La prise de liraglutide a entraîné un retard de 1,5 heure du T_{\max} pour les deux composés. Aucun effet significatif sur le plan clinique en ce qui concerne l'exposition globale (ASC) à l'éthinylestradiol ou au lévonorgestrel n'a été observé. Par conséquent, on s'attend à ce que l'effet contraceptif ne soit pas modifié par l'administration concomitante de liraglutide.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Aucune étude sur l'interaction avec ces substances n'a été effectuée. Une interaction significative sur le plan clinique avec des substances actives peu solubles ou dont l'index thérapeutique est étroit, comme la warfarine, ne peut être exclue. Au début du traitement avec le liraglutide, il est recommandé de surveiller plus fréquemment le RNI (rapport normalisé international) chez les patients qui prennent de la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.

En association avec l'insuline

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre VICTOZA[®] et l'insuline détémir quand on a injecté séparément par voie sous-cutanée une seule dose d'insuline détémir (0,5 unité/kg) et 1,8 mg de VICTOZA[®] (à l'état d'équilibre) chez des patients atteints du diabète de type 2.

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque

VICTOZA[®] augmente la fréquence cardiaque (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'effet sur la fréquence cardiaque de l'administration concomitante de VICTOZA[®] et d'un autre médicament qui augmente la fréquence cardiaque (comme un sympathomimétique) n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur des interactions médicament-médicament. L'administration concomitante de VICTOZA[®] et d'un tel médicament exige donc la prudence.

Médicaments qui allongent l'intervalle PR

VICTOZA[®] allonge l'intervalle PR (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'effet sur l'intervalle PR de l'administration concomitante de VICTOZA[®] et d'un autre médicament qui allonge l'intervalle PR (comme un inhibiteur calcique, un bêta-bloquant, un glucoside digitalique ou un inhibiteur de la protéase du VIH) n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur des interactions médicament-médicament. L'administration concomitante de VICTOZA[®] et d'un tel médicament exige donc la prudence.

Interactions médicament-aliment

Il n'existe aucune interaction connue avec un aliment.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pour tous les patients, VICTOZA[®] est administré une fois par jour, à n'importe quelle heure, indépendamment des repas. Au début du traitement, VICTOZA[®] doit être administré à une dose de 0,6 mg, une fois par jour, pendant au moins une semaine. Cette dose initiale permet de diminuer l'apparition de symptômes de nature gastro-intestinale en début de traitement. Après une semaine, la dose quotidienne de 0,6 mg doit être augmentée à 1,2 mg. Selon la réponse au traitement et après au moins une semaine, la dose peut être augmentée à 1,8 mg, une fois par jour, en vue d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie.

VICTOZA[®] peut être ajouté à un traitement existant par la metformine. Le traitement par la metformine peut être poursuivi à la même dose, selon le jugement du médecin.

VICTOZA[®] peut être ajouté à un traitement par la metformine et une sulfonylurée. Durant les essais cliniques, les médecins étaient invités à envisager de diminuer la dose de la sulfonylurée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Si on utilise VICTOZA[®] en association avec une insuline, il faut les injecter séparément, jamais mélangés. Il est acceptable d'injecter VICTOZA[®] et l'insuline dans la même région du corps, mais les points d'injection ne doivent pas être adjacents.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine entre 60 et 90 mL/min, entre 30 et 59 mL/min et < 30 mL/min, respectivement). Il n'y a pas ou à peu près pas d'expérience clinique sur l'administration de VICTOZA[®] à des patients atteints d'insuffisance rénale terminale; l'administration de VICTOZA[®] à ces patients n'est pas recommandée (voir Populations particulières sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Populations particulières et états pathologiques sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE

CLINIQUE).

Au début de l'essai LEADER (voir ESSAIS CLINIQUES), 3 907 (41,8 %) patients présentaient une insuffisance rénale légère (DFGe entre 60 et 90 mL/min/1,73 m²), 1 934 (20,7 %) patients présentaient une insuffisance rénale modérée (DFGe entre 30 et 60 mL/min/1,73 m²) et 224 (2,4 %) patients présentaient une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²). Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée chez ces patients comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale.

Insuffisance hépatique : L'expérience clinique sur l'administration de VICTOZA[®] en présence d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave est limitée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir Populations particulières et états pathologiques sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Gériatrie (> 65 ans) : Les essais cliniques sur VICTOZA[®] ont regroupé 797 (20 %) patients âgés de 65 ans ou plus et 113 (2,8 %) patients de 75 ans ou plus. Aucune différence globale d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue.

Au début de l'essai LEADER, un total de 3 493 (37,4 %) patients avaient entre 65 et 74 ans, 794 (8,5 %) avaient entre 75 et 84 ans et 42 (0,4 %) avaient 85 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée chez ces patients comparativement aux patients plus jeunes (voir Populations particulières sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets indésirables gastro-intestinaux; et Populations particulières et états pathologiques sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VICTOZA[®] n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. VICTOZA[®] n'est pas indiqué chez ces patients.

Dose oubliée

Si une dose de VICTOZA[®] est sautée, la dose du lendemain doit être prise comme d'habitude. Ne pas prendre une dose supplémentaire ni augmenter la dose du lendemain pour compenser la dose oubliée.

Administration

VICTOZA[®] est administré une fois par jour, à n'importe quelle heure, indépendamment des repas. VICTOZA[®] peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le point d'injection et le moment de l'administration peuvent être modifiés au besoin sans ajuster la dose.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des cas de surdoses allant jusqu'à 40 fois la dose d'entretien recommandée (72 mg) ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation. On a signalé un cas de surdose (18 mg par jour) administrée pendant 7 mois : cette dose était dix fois plus élevée que la dose recommandée. Tous les patients se sont rétablis sans complication. Les patients ont signalé des nausées, des vomissements et une diarrhée graves. Aucun patient n'a signalé une hypoglycémie grave.

En cas de surdose, un traitement de soutien approprié, adapté aux signes cliniques et aux symptômes du patient doit être instauré.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) humain qui se lie au récepteur du GLP-1 pour l'activer, et qui présente ainsi 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Le récepteur GLP-1 est la cible du GLP-1 naturel, une hormone incrétine endogène qui potentialise la sécrétion glucodépendante d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Contrairement au GLP-1 naturel, le liraglutide possède un profil pharmacocinétique adapté à l'administration unique quotidienne chez l'humain. Après l'administration sous-cutanée du produit, son profil d'action prolongée repose sur trois mécanismes : l'auto-association (qui se traduit par une absorption lente), la liaison à l'albumine et une stabilité enzymatique accrue contre la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) et l'endopeptidase neutre (NEP) (qui se traduit par une longue demi-vie plasmatique).

L'action du liraglutide est médiée par une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation du taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Le liraglutide stimule de manière glucodépendante la sécrétion d'insuline. Parallèlement, il diminue de manière glucodépendante la sécrétion de glucagon. C'est pourquoi en présence d'une glycémie élevée, le médicament stimule la sécrétion d'insuline et inhibe la sécrétion de glucagon. En revanche, le liraglutide diminue la sécrétion d'insuline lors d'un épisode d'hypoglycémie, sans empêcher la sécrétion de glucagon. Par ailleurs, le mécanisme hypoglycémiant entraîne un léger retard de la vidange gastrique.

Pharmacodynamique

VICTOZA[®] a une durée d'action de 24 heures et améliore le contrôle de la glycémie à long terme en diminuant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale chez les patients atteints de diabète de type 2. Une hyperglycémie mal contrôlée est associée à un risque accru de complications du diabète, notamment de troubles cardiovasculaires et de néphropathie, rétinopathie et neuropathie diabétiques¹.

Des doses de 1,8 mg et 1,2 mg de VICTOZA[®] ont permis de faire diminuer la glycémie à jeun moyenne de 3,90 mmol/L et de 3,33 mmol/L, respectivement, en comparaison avec un placebo (figure 3). Deux heures après un repas normal, les différences de glycémie postprandiale moyenne entre le placebo et les deux doses de VICTOZA[®] étaient de 6,02 mmol/L et de 5,63 mmol/L. De plus, les doses de 1,8 mg et de 1,2 mg de VICTOZA[®] ont fait baisser la glycémie postprandiale différentielle (définie comme étant la différence entre les valeurs de la glycémie 90 minutes après le repas et celles immédiatement après le repas pour les trois repas) de 1,1 mmol/L et de 1,08 mmol/L, en moyenne, respectivement.

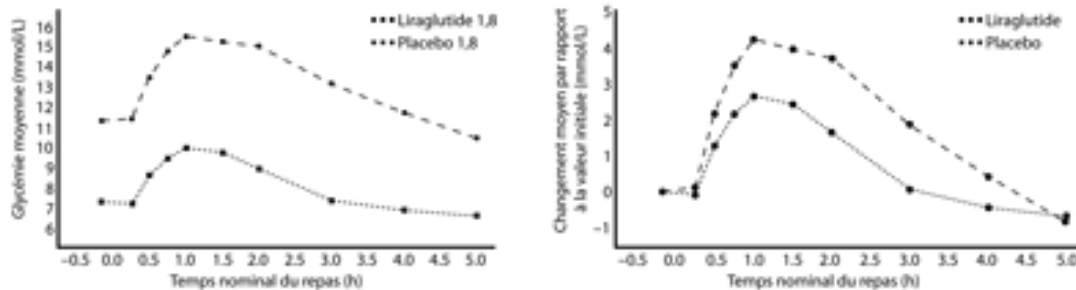


Figure 3 : Glycémie postprandiale moyenne absolue (gauche) et différentielle (droite) chez des patients atteints de diabète de type 2 traités avec 1,8 mg de liraglutide ou sous placebo dans le cadre d'un essai croisé (n = 18) [essai 1698]

Sécrétion glucodépendante d'insuline : VICTOZA[®] a stimulé la sécrétion d'insuline en rapport avec l'augmentation de la glycémie. À la suite d'une perfusion de glucose par paliers et de l'administration d'une dose unique de liraglutide, le taux de sécrétion d'insuline a augmenté chez des patients atteints de diabète de type 2 jusqu'à atteindre un taux comparable à celui observé chez des sujets en bonne santé (figure 4).

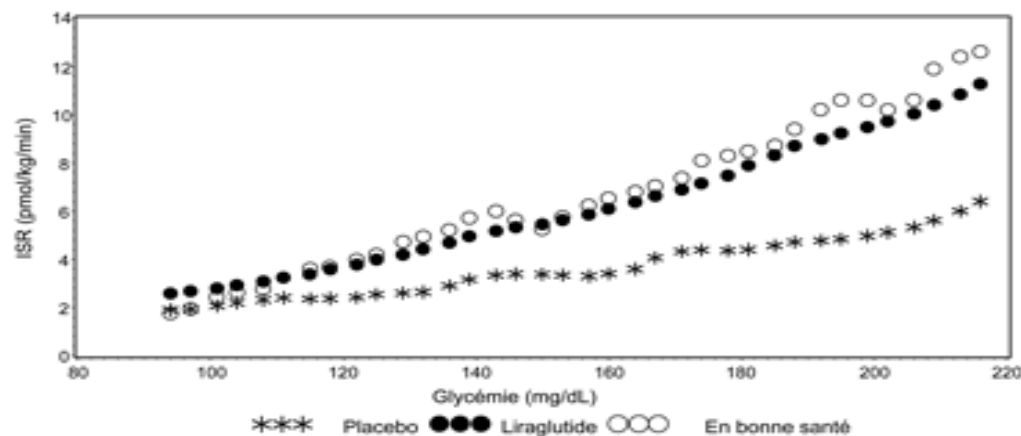


Figure 4 : Taux d'insulinosécrétion moyen en fonction de la glycémie après une perfusion de glucose par paliers et l'administration d'une dose unique de 7,5 µg/kg (~ 0,66 mg) de liraglutide ou de placebo à des sujets atteints de diabète de type 2 (n = 10) et des sujets en bonne santé non traités (n = 10) [essai 2063]

Sécrétion de glucagon : VICTOZA[®] a fait diminuer la glycémie en stimulant la sécrétion

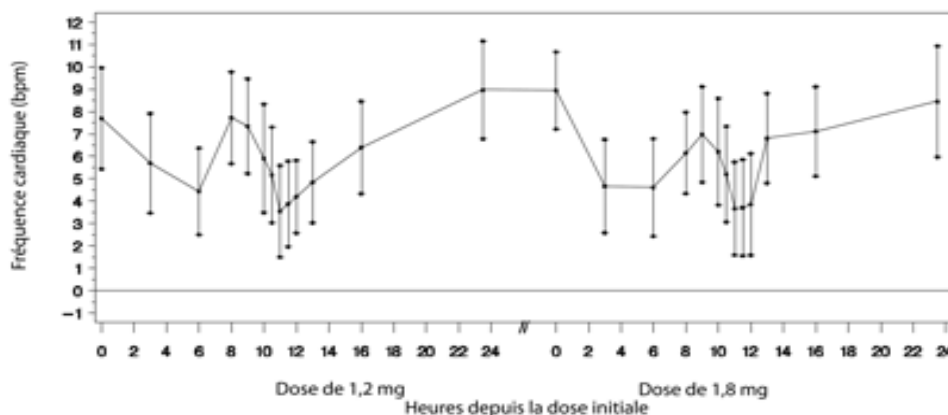
d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon. Une dose unique d'environ 0,7 mg de VICTOZA[®] n'a pas altéré la sécrétion de glucagon en réponse à une glycémie faible. De plus, on a observé une plus faible sécrétion de glucose endogène avec VICTOZA[®] à cause de la sécrétion accrue d'insuline et de la sécrétion réduite de glucagon.

Vidange gastrique : VICTOZA[®] ralentit la vidange gastrique et, par conséquent, l'apparition du glucose postprandial dans la circulation.

Électrophysiologie cardiaque : Un essai comparatif croisé avec placebo à double insu, mené en deux périodes avec répartition aléatoire a été effectué auprès de 51 volontaires en bonne santé âgés de 18 à 44 ans (25 hommes et 26 femmes). Après la répartition aléatoire, les sujets du groupe du liraglutide ont reçu par voie sous-cutanée 0,6 mg de liraglutide une fois par jour pendant la première semaine, 1,2 mg de liraglutide une fois par jour pendant la deuxième semaine et 1,8 mg de liraglutide une fois par jour pendant la troisième semaine, selon un schéma d'ajustement croissant. Immédiatement après la septième et dernière dose de la deuxième et de la troisième semaine, soit 1,2 mg et 1,8 mg de liraglutide respectivement, les sujets ont passé une série d'ECG pendant 24 heures. Les sujets du groupe sous placebo ont suivi le même calendrier de traitement et d'examen, sauf qu'ils recevaient des injections sous-cutanées de placebo.

Fréquence cardiaque : La dose de 1,2 mg de liraglutide au 14^e jour de traitement et celle de 1,8 mg de liraglutide au 21^e jour de traitement étaient associées à une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque à tous les moments de la journée. La proportion de sujets présentant une fréquence cardiaque supérieure à 90 bpm était de 20 % dans le groupe traité avec 1,2 mg de liraglutide et de 8,0 % dans celui recevant le placebo. Cette proportion était de 23,5 % dans le groupe recevant 1,8 mg de liraglutide et de 3,9 % dans celui recevant le placebo.

Figure 5 : Différence (delta) appariée dans le temps entre la FC (bpm) des patients sous liraglutide et celle des patients sous placebo

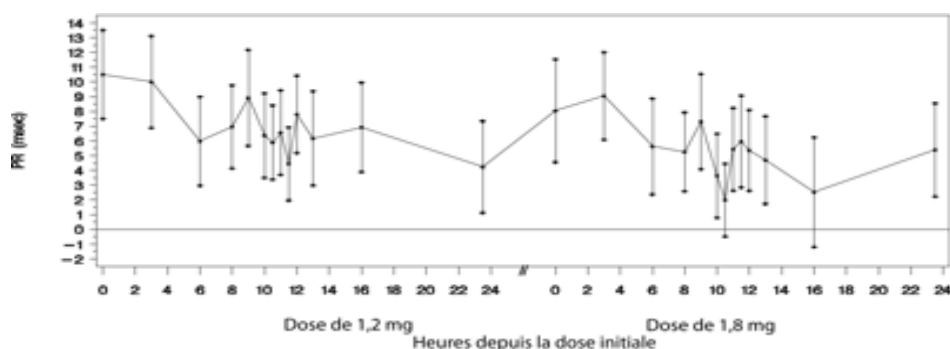


Légende : Delta : La différence entre la FC mesurée et la FC initiale pour chaque patient.

LCL : limite inférieure de l'intervalle de confiance, UCL : limite supérieure de l'intervalle de confiance

Intervalle PR : La dose de 1,2 mg de liraglutide au 14^e jour de traitement entraînait une prolongation statistiquement significative de l'intervalle PR à tous les moments de la journée. La dose de 1,8 mg de liraglutide au 21^e jour de traitement entraînait une prolongation statistiquement significative de l'intervalle PR à 10 moments de la journée sur 12, à la suite de l'administration de la dose. Pour la dose de 1,2 mg, la moyenne maximale de l'allongement ajustée sur le placebo et les valeurs initiales était de 10 ms (IC à 90 % : 6,9 et 13,1). Pour la dose de 1,8 mg, cette moyenne était de 9,0 ms (IC à 90 % : 6,1 et 12,0). En cours de traitement, l'intervalle PR a dépassé 200 ms chez 4 % des sujets recevant le liraglutide et chez 2 % des sujets recevant le placebo. La proportion de sujets ayant un intervalle PR supérieur à 200 ms au début de l'essai et dont la fréquence ou l'ampleur ont augmenté en cours de traitement était de 6 % dans le groupe recevant le liraglutide et de 2 % dans le groupe recevant le placebo.

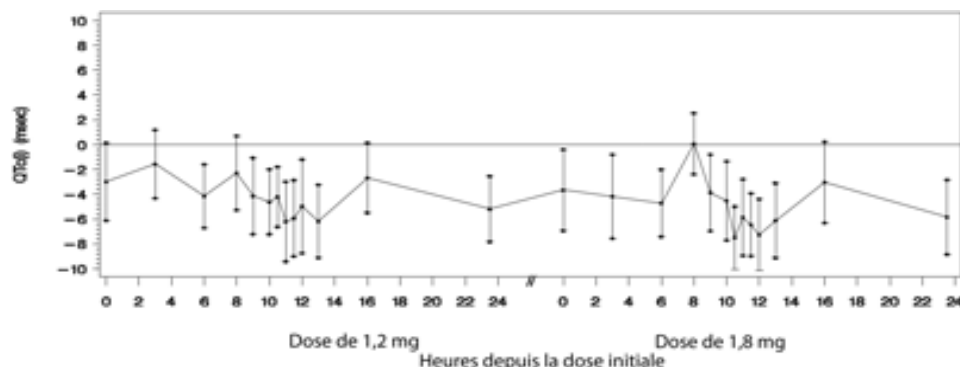
Figure 6 : Différence (delta) appariée dans le temps entre l'intervalle PR (ms) des patients sous liraglutide et celui des patients sous placebo



Légende : Delta : La différence entre le PR mesuré et le PR initial pour chaque patient.
LCL : limite inférieure de l'intervalle de confiance, UCL : limite supérieure de l'intervalle de confiance

Intervalle QT : Les doses de 1,2 mg et de 1,8 mg de liraglutide étaient associées à une diminution statistiquement significative de l'intervalle QTc à la plupart des moments de la journée suivant l'administration de la dose. La portée clinique d'une telle diminution de l'intervalle QTc sous liraglutide n'est pas connue.

Figure 7 : Différence (delta) appariée dans le temps entre l'intervalle QTc (ms) des patients sous liraglutide et celui des patients sous placebo



Légende : Delta : La différence entre le QTc mesuré et le QTc initial pour chaque patient.
LCL : limite inférieure de l'intervalle de confiance, UCL : limite supérieure de l'intervalle de confiance

En association avec l'insuline

Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée entre VICTOZA[®] et l'insuline détémir lors de l'administration d'une seule dose d'insuline détémir (0,5 unité/kg) et de 1,8 mg de VICTOZA[®] à l'état d'équilibre chez des patients atteints du diabète de type 2.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de VICTOZA[®] administré par injection sous-cutanée est lente, puisque la concentration met de 8 à 12 heures pour atteindre son maximum. La concentration maximale estimée de liraglutide était de 9,4 nmol/L pour une dose unique de 0,6 mg de liraglutide administrée par injection sous-cutanée. Pour une dose de 1,8 mg, la concentration moyenne de liraglutide à l'état d'équilibre (ASC_{T/24}) était environ 34 nmol/L. L'exposition à VICTOZA[®] (ASC) a augmenté de manière presque linéaire avec la dose (µg/kg) et présentait une augmentation de la pente due à une accumulation entre le 1^{er} et le 11^e jour. Le coefficient de variation interindividuelle de l'ASC du liraglutide s'élevait à 11 % après l'administration d'une dose unique. VICTOZA[®] peut être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.

Après l'injection sous-cutanée, la biodisponibilité absolue de VICTOZA[®] est d'environ 55 %.

Distribution : Le volume de distribution apparent après une injection sous-cutanée se situe entre 11 et 17 L. Le volume de distribution moyen après une injection intraveineuse de VICTOZA[®] est de 0,07 L/kg. VICTOZA[®] se lie de manière considérable aux protéines plasmatiques (> 98 %).

Métabolisme : Pendant une période de 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [³H]-liraglutide à des sujets en bonne santé, le principal composant se retrouvant dans le plasma était le liraglutide intact. Deux métabolites mineurs ont été décelés dans le plasma (≤ 9 % et ≤ 5 % de l'exposition totale du plasma à la radioactivité). VICTOZA[®] est métabolisé dans l'organisme de la même manière que les grosses protéines, sans qu'un organe particulier serve de

voie majeure d'élimination.

Élimination : Après l'administration d'une dose de [¹H]-liraglutide, l'urine et les fèces ne contenaient pas de liraglutide intact. Seule une faible partie de la radioactivité administrée a été excrétée sous forme de métabolites du liraglutide dans l'urine et les fèces, soit respectivement 6 % et 5 %. La radioactivité présente dans l'urine et les fèces a été excrétée en majeure partie dans les six à huit premiers jours, et était composée de trois métabolites mineurs.

Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de VICTOZA[®], la clairance moyenne est d'environ 1,2 L/h et la demi-vie d'élimination est d'environ 13 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucun essai sur VICTOZA[®] n'a été mené auprès de patients âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : L'exposition à VICTOZA[®] (ASC) ne dépend pas de l'âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Sexe : Une fois le poids corporel pris en compte, l'ASC (0-t), la C_{max}, le T_{max}, l'ASC(0-∞), la Cl/F, le Vz/F et le t_{1/2} observés après l'administration d'une seule dose de liraglutide semblaient être comparables chez les sujets de sexe masculin et féminin. Une étude pharmacocinétique menée auprès de sujets en bonne santé a montré que le sexe des sujets n'a aucune incidence clinique sur la pharmacocinétique de VICTOZA[®].

Race : Selon les résultats d'une analyse de données pharmacocinétiques sur une population composée de sujets de races blanche, noire, asiatique et hispanique, la race ne semble avoir aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de VICTOZA[®].

Insuffisance hépatique : Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique à des degrés variables, l'exposition à VICTOZA[®] était diminuée. Après l'administration d'une dose unique de VICTOZA[®], l'ASC chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (score de 5 à 6 sur l'échelle de Child Pugh), modérée ou grave (score > 9 sur l'échelle de Child Pugh) était en moyenne diminuée de 23 %, de 13 % et de 44 % respectivement, par comparaison avec celle des sujets en bonne santé.

Insuffisance rénale : Chez les sujets présentant une insuffisance rénale à des degrés variables, l'exposition à VICTOZA[®] était diminuée. Après l'administration d'une seule dose de VICTOZA[®], l'ASC chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère (CL_{cr} entre 50 et 80 mL/min), modérée (CL_{cr} entre 30 et 50 mL/min), grave (CL_{cr} inférieure à 30 mL/min) ou au stade terminal (dialyse nécessaire) était en moyenne diminuée de 33 %, de 14 %, de 27 % et de 26 % respectivement, par comparaison avec celle des sujets en bonne santé.

Obésité : D'après une analyse de la covariance, le poids a une incidence importante sur la

pharmacocinétique de VICTOZA[®]. Plus le poids initial est élevé, plus l'exposition à VICTOZA[®] diminue. Cependant, au cours des essais cliniques, des doses quotidiennes de 1,2 mg et de 1,8 mg de VICTOZA[®] ont permis d'obtenir une exposition générale adéquate chez les sujets dont le poids était compris entre 40 et 160 kg. VICTOZA[®] n'a pas été étudié chez des patients pesant plus de 160 kg.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

VICTOZA[®] doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas le mettre juste à côté de l'élément réfrigérant ni dans le congélateur. Ne pas congeler VICTOZA[®] et ne pas l'utiliser s'il a gelé.

Après la première utilisation, il est possible de conserver un stylo VICTOZA[®] durant 30 jours à température ambiante (sans dépasser 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Quand le stylo VICTOZA[®] n'est pas en train d'être utilisé, le capuchon du stylo doit être en place pour protéger le médicament de la lumière. VICTOZA[®] doit être protégé de la chaleur excessive et de la lumière du soleil. Après chaque injection, il faut absolument retirer l'aiguille avant de ranger le stylo VICTOZA[®] afin de prévenir toute contamination, infection ou fuite, et de garantir l'exactitude de la dose injectée.

Chaque stylo VICTOZA[®] doit être utilisé par un seul patient. Le stylo VICTOZA[®] ne doit jamais être partagé entre les patients, même si l'aiguille a été changée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VICTOZA[®] est offert sous forme de stylo prérempli jetable, qui comprend un injecteur et une cartouche de 3 mL.

VICTOZA[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate disodique dihydraté, propylèneglycol, phénol et eau pour injection.

La cartouche, faite de verre de type 1, comprend un piston en bromobutyle et est fermée par un bouchon en bromobutyle/polyisoprène. L'injecteur est fait de polyoléfine et de polyacétal. Incinérées, ces matières se transforment uniquement en déchets non toxiques (dioxyde de carbone et eau).

Le stylo VICTOZA[®] multidose permet d'injecter 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

Présentations :

Stylo VICTOZA[®] multidose (doses de 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) : 1 stylo (réserve de 10 jours en tout), 2 stylos (réserve de 20 jours en tout) ou 3 stylos (réserve de 30 jours en tout).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom de marque : VICTOZA[®]

Nom chimique : Liraglutide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$
3 751,20 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Un mL contient 6 mg de liraglutide (produit par la technologie d'ADN recombinant à l'aide de *Saccharomyces cerevisiae*). Chaque stylo prérempli contient 3 mL équivalant à 18 mg de liraglutide anhydre sans sel, un analogue du GLP-1 humain.

Caractéristiques du produit

VICTOZA[®] (liraglutide) est une solution transparente et incolore.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais

L'efficacité et l'innocuité de VICTOZA[®] ont été évaluées dans le cadre de cinq essais cliniques comparatifs à double insu et à répartition aléatoire, soit l'essai 1572 (LEAD^{MC} 2), l'essai 1697 (LEAD^{MC} 5), l'essai 1860, l'essai 1842 et l'essai 1573 (LEAD^{MC} 3 sur la monothérapie).

L'innocuité à long terme de VICTOZA[®] chez des sujets qui présentent un risque cardiovasculaire élevé a été évaluée dans le cadre d'un essai de grande envergure portant sur les effets cardiovasculaires, soit l'essai EX2211-3748 (LEADER).

Tableau 7 : Résumé des données démographiques initiales et plan des essais 1572, 1697, 1860, 1842, 1573 et de l'essai sur les effets cardiovasculaires EX2211-3748 (LEADER)

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)*	Sexe n (%)		Âge
				Homme	Femme	
1572	Essai comparatif multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, avec un groupe témoin actif	VICTOZA [®] (0,6 mg une fois par jour) + metformine (1 500 à 2 000 mg/jour) ou VICTOZA [®] (1,2 mg une fois par jour) + metformine (1 500 à 2 000 mg/jour) ou VICTOZA [®] (1,8 mg une fois par jour) + metformine (1 500 à 2 000 mg/jour) ou Placebo + metformine (1 500 à 2 000 mg/jour) ou Glimépiride (4 mg/jour) + metformine (1 500 à 2 000 mg/jour) VICTOZA [®] a été administré par voie sous-cutanée tandis que la metformine et le glimépiride ont été administrés par voie orale, une fois par jour, pendant 26 semaines	1 087*	633 (58,2)	454 (41,8)	Moyenne (écart-type) 56,7 (9,5) Plage de 25 à 79 ans
1697	Essai comparatif multicentrique avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu, avec un groupe témoin traité sans insu par insuline glargine avec cible prédéterminée	VICTOZA [®] (1,8 mg une fois par jour) + metformine (2 000 mg/jour) + glimépiride (2 à 4 mg/jour) ou Placebo + metformine (2 000 mg/jour) + glimépiride (2 à 4 mg/jour) ou Insuline glargine + metformine (2 000 mg/jour) + glimépiride (2 à 4 mg/jour) VICTOZA [®] et l'insuline glargine ont été administrés par voie sous-cutanée tandis que la metformine et le glimépiride ont été administrés par voie orale, une fois par jour, pendant 26 semaines	576*	325 (56,4)	251 (43,6)	Moyenne (écart-type) 57,6 (9,9) Plage de 24 à 80 ans
1860	Essai multicentrique à répartition aléatoire, ouvert, avec comparateur actif, à trois groupes parallèles, d'une durée de 26 semaines, avec une prolongation de 52 semaines	VICTOZA [®] (1,2 mg une fois par jour) + metformine (\geq 1 500 mg/jour) ou VICTOZA [®] (1,8 mg une fois par jour) + metformine (\geq 1 500 mg/jour) ou Sitagliptine + metformine (\geq 1 500 mg/jour)	665*	352 (53,9)	313 (37,1)	Moyenne (écart-type) 55,3 (9,2) Plage de 23 à 79 ans

		VICTOZA [®] a été administré par voie sous-cutanée tandis que la sitagliptine et la metformine ont été administrées par voie orale, une fois par jour, pendant 26 semaines				
1842	Essai multicentrique et multinational à répartition aléatoire, ouvert, à groupes parallèles, d'une durée de 26 semaines, avec une prolongation de 26 semaines	VICTOZA [®] (1,8 mg une fois par jour) + metformine ou VICTOZA [®] 1,8 mg + Levemir [®] (insuline détémir) + metformine ou VICTOZA [®] 1,8 mg + metformine sans randomisation	987	550 (56,6)	437 (43,4)	Moyenne (écart-type) 57,1 (9,7) Plage de 18 à 80 ans
1573	Essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupes parallèles et contrôlé par traitement actif; l'essai comportait une phase de traitement de 52 semaines, suivie d'une phase de prolongation ouverte de 52 semaines	VICTOZA [®] (1,2 mg ou 1,8 mg une fois par jour), avec 1 à 2 semaines d'ajustement forcé des doses de liraglutide (ou de placebo) pour permettre l'obtention de la dose quotidienne prévue ou Glimépiride (ou placebo) dont la dose est ajustée pendant 4 semaines pour atteindre la dose de 8 mg	745	371 (49,8)	374 (50,2)	Moyenne (écart-type) 53,0 (10,9) Plage de 19 à 79 ans
EX2211-3748 (LEADER)	Essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, multicentrique, international sur les effets cardiovasculaires	VICTOZA [®] à 1,8 mg une fois par jour + traitement de référence ou Placebo une fois par jour + traitement de référence VICTOZA [®] et le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée sur une période de 42 à 60 mois guidée par les événements et par le temps.	9 340	6 003 (64,3)	3 337 (35,7)	Moyenne (écart-type) 64,3 (7,2) Plage de 49 à 91 ans

* Patients randomisés et exposés

Dans l'essai LEAD^{MC} 2, la plupart des sujets (87 %) étaient de race blanche et 9 % étaient classés comme Asiatiques ou Insulaires du Pacifique. Les sujets étaient atteints de diabète depuis 7,4 ans en moyenne (plage de 4 mois à 41 ans). Avant de participer à l'essai, 36 % des sujets avaient été traités par un seul agent antidiabétique oral tandis que 64 % des sujets avaient été traités par deux ou plusieurs antidiabétiques oraux.

Dans l'essai LEAD^{MC} 5, la plupart des sujets (75 %) étaient de race blanche et 16 % étaient classés comme Asiatiques ou Insulaires du Pacifique. Les sujets étaient atteints de diabète depuis 9 ans en moyenne (plage de 5 mois à 44 ans). Avant de participer à l'essai, 6 % des sujets avaient été traités par un seul agent antidiabétique oral tandis que 84 % des sujets avaient été traités par deux ou plusieurs antidiabétiques oraux.

Pour l'essai 1860, le poids moyen des sujets était de 93,8 kg et leur indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 32,8 kg/m². Ils étaient atteints de diabète depuis 6,2 ans en moyenne et leur taux d'HbA_{1c} moyen initial était de 8,5 %. La majorité des sujets (86,6 %) étaient de race blanche, et 7,2 % étaient de race noire ou afro-américains. Environ 16 % étaient hispaniques ou d'origine latine⁵.

Traitement d'association avec la metformine (LEAD^{MC} 2)

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 26 semaines, 1 091 patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu différents antidiabétiques oraux pendant au moins 3 mois ont été répartis de façon aléatoire, dans le rapport 2:2:2:1:2, pour recevoir 1,8 mg de VICTOZA[®], 1,2 mg de VICTOZA[®], 0,6 mg de VICTOZA[®], un placebo ou du glimépiride, en tant que traitement d'appoint à la metformine. Au moment de la répartition aléatoire, les sujets ont été divisés en fonction de leur traitement antidiabétique oral antérieur (monothérapie ou association). La répartition aléatoire a eu lieu après une période de 3 semaines d'ajustement forcé de la dose de metformine suivie d'une période d'entretien de 3 semaines sous metformine. Au cours de la période d'ajustement, la dose de metformine a été augmentée à 2 000 mg. Après répartition aléatoire, une période d'ajustement de 2 semaines a commencé, suivie d'une période de traitement d'entretien de 24 semaines avec des doses fixes de VICTOZA[®] et de glimépiride (4 mg). La dose de glimépiride utilisée dans le cadre de l'étude était inférieure à la dose maximale de glimépiride approuvée au Canada (8 mg), mais était égale à la dose maximale approuvée dans certains autres pays participants. Au cours de l'essai, les doses de VICTOZA[®] et de glimépiride étaient fixes, tandis que la dose de metformine devait être maintenue tout au long de l'étude, si possible. Toutefois, la dose pouvait être réduite à un minimum de 1 500 mg et de nouveau augmentée à 2 000 mg, à la discrétion de l'investigateur².

Le pourcentage de patients qui se sont retirés de l'étude en raison d'un traitement inefficace était de 5,4 % dans le groupe de traitement par VICTOZA[®] (1,8 mg) *et* metformine et de 3,7 % dans le groupe de traitement par glimépiride *et* metformine. Le traitement avec des doses de 1,8 mg et 1,2 mg (mais non avec la dose de 0,6 mg) de VICTOZA[®] en association avec la metformine a entraîné des réductions moyennes du taux d'HbA_{1c} qui n'étaient pas inférieures au résultat obtenu avec le traitement par glimépiride en association avec la metformine (tableau 8)².

Tableau 8 : Résultats d'un essai sur VICTOZA[®] (liraglutide) en association avec la metformine, d'une durée de 26 semaines^a

	VICTOZA [®] 1,8 mg + metformine	VICTOZA [®] 1,2 mg + metformine	Placebo + metformine	Glimépiride 4 mg + metformine
Population en intention de traiter (n)	242	240	121	242
Taux d'HbA_{1c} (%) (moyen)				
Valeur initiale	8,4	8,3	8,4	8,4
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,0	-1,0	+0,1	-1,0
Différence par rapport au groupe traité par glimépiride + metformine (moyenne ajustée) ^b	0,0	0,0		
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,2; 0,2)	(-0,2; 0,2)		
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	42	35	11	36
Glycémie à jeun (mmol/L) (moyenne)				
Valeur initiale	10,05	9,94	10,11	10
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,68	-1,63	+0,40	-1,31
Différence par rapport au groupe traité par glimépiride + metformine (moyenne ajustée) ^b	-0,38	-0,33		
Poids corporel (kg) (moyen)				
Valeur initiale	88,0	88,5	91,0	89,0
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-2,8	-2,6	-1,5	+1,0
Différence par rapport au groupe traité par glimépiride + metformine (moyenne ajustée) ^b	-3,8**	-3,5**		
Intervalle de confiance à 95 %	(-4,5; -3,0)	(-4,3; -2,8)		

^a Population en intention de traiter avec le report des dernières observations

^b Moyenne, par la méthode des moindres carrés, ajustée sur les valeurs initiales

** Valeur $p < 0,0001$

Traitement d'association avec la metformine – essai 1860

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 26 semaines, 665 patients dont le diabète de type 2 n'était pas maîtrisé adéquatement par la metformine seule ont été randomisés, selon un rapport 1:1:1, pour recevoir une dose unique quotidienne de 1,2 mg de liraglutide, de 1,8 mg de liraglutide ou de 100 mg de sitagliptine en plus de la dose stable de metformine qu'ils prenaient déjà avant l'étude ($\geq 1\ 500$ mg). Vingt-six semaines après la répartition aléatoire, on a offert à tous les sujets qui avaient terminé l'essai de participer à la prolongation. Parmi ceux-ci, 89,7 % des patients ont accepté de poursuivre le traitement durant 52 semaines supplémentaires.

Après répartition aléatoire, les patients devant recevoir 1,2 ou 1,8 mg de VICTOZA[®] ont augmenté graduellement leur dose par paliers hebdomadaires de 0,6 mg jusqu'à ce qu'ils reçoivent une dose de 1,2 mg ou de 1,8 mg par jour. Les doses de VICTOZA[®] et de metformine étaient fixes durant l'essai.

Le pourcentage de patients qui se sont retirés de l'étude après 52 semaines de traitement parce qu'il était inefficace était de 2,7 % dans le groupe sous 1,2 mg de VICTOZA[®] et metformine, de 1,4 % dans le groupe sous 1,8 mg de VICTOZA[®] et metformine, et de 5,0 % dans le groupe sous sitagliptine et metformine. Le traitement par 1,2 mg ou 1,8 mg de VICTOZA[®] en association

avec la metformine a entraîné une réduction moyenne statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} par rapport au traitement par sitagliptine et metformine à la 26^e semaine (voir tableau 9)⁵.

Tableau 9 : Résultats de l'essai n° 1860 de 26 semaines comparant VICTOZA[®] à la sitagliptine (les deux en association avec la metformine)

	VICTOZA[®] 1,2 mg + metformine	VICTOZA[®] 1,8 mg + metformine	Sitagliptine + metformine
Population analysée totale (n)	221	218	219
Taux d'HbA_{1c} (%) (moyen)			
n	211	214	210
Valeur initiale	8,4	8,4	8,5
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,24	-1,50	-0,9
Différence par rapport au groupe traité par sitagliptine + metformine (moyenne ajustée) ^b	-0,34**	-0,60	
Intervalle de confiance à 95 %	-0,51; -0,16	-0,77; -0,43	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	43,4	54,6	22,4
Glycémie à jeun (mmol/L) (moyenne)			
n	210	212	210
Valeur initiale	10,1	10,0	10,0
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,87	-2,14	-0,83
Poids corporel (kg) (moyen)			
n	215	214	215
Valeur initiale	93,9	94,9	93,1
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-2,86	-3,38	-0,96

^a Population en intention de traiter avec le report des dernières observations

^b Moyenne, par la méthode des moindres carrés, ajustée sur les valeurs initiales

** Valeur $p < 0,0001$

Une évaluation de la supériorité statistique a été effectuée seulement après la démonstration que le traitement avec des doses de 1,2 mg et de 1,8 mg de VICTOZA[®] en association avec la metformine n'était pas inférieur au traitement par la sitagliptine en association avec la metformine.

Après 12 mois de traitement, les réductions du taux d'HbA_{1c} qui avaient été observées après les six premiers mois avec les deux doses de liraglutide en association avec la metformine persistaient toujours. Les variations moyennes estimées du taux d'HbA_{1c} après 52 semaines de traitement étaient de -1,29 % et de -1,51 % dans les groupes sous liraglutide et metformine (1,2 mg et 1,8 mg) et de -0,88 % dans le groupe sous sitagliptine et metformine. La proportion estimée des sujets qui atteignaient l'objectif de l'ADA, c'est-à-dire un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7 %, à la 52^e semaine, était de 50,3 % avec 1,2 mg de liraglutide et la metformine, de 63,3 % avec 1,8 mg de liraglutide et la metformine, et de 27,1 % avec la sitagliptine et la metformine⁵.

Traitement d'association avec la metformine et une sulfonyleurée (LEAD^{MC} 5)

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 26 semaines, 581 patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu différents antidiabétiques oraux pendant au moins 3 mois ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 1,8 mg de VICTOZA[®], un placebo ou de l'insuline glargine, en tant

que traitement d'appoint à la metformine et au glimépiride. La répartition aléatoire a eu lieu après une phase de préinclusion de 6 semaines consistant en 3 semaines d'ajustement forcé de la dose de metformine et de glimépiride, suivie d'une période d'entretien de 3 autres semaines. Au cours de la période d'ajustement, les doses de metformine et de glimépiride ont été augmentées à 2 000 mg et à 4 mg, respectivement. La dose de glimépiride administrée dans le cadre de l'étude était inférieure à la dose maximale de glimépiride approuvée au Canada (8 mg), mais était égale à la dose maximale approuvée dans certains autres pays participants et se situait dans les limites de la dose d'entretien habituelle de 1 à 4 mg. Après répartition aléatoire, les patients recevant 1,8 mg de VICTOZA[®] ont subi une période d'ajustement de 2 semaines avec VICTOZA[®]. Au cours de l'essai, les doses de VICTOZA[®] et de metformine étaient fixes, tandis que la dose de glimépiride pouvait être réduite à 3 ou à 2 mg/jour. Les patients ajustaient la dose d'insuline glargine deux fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement en se basant sur l'automesure de leur glycémie à jeun le jour de l'ajustement. Après 8 semaines, la fréquence de l'ajustement de l'insuline glargine était laissée à la discrétion de l'investigateur, mais, au minimum, la dose d'insuline glargine devait être modifiée si nécessaire, aux semaines 12 et 18³.

Seulement 20 % des patients traités par insuline glargine ont atteint la cible prédéterminée de glycémie à jeun ($\leq 5,5$ mmol/L); par conséquent, l'ajustement optimal de la dose d'insuline glargine n'a pas été atteint chez la plupart des patients. L'algorithme d'ajustement utilisé était celui de l'étude AT.LANTUS.

Le pourcentage de patients qui se sont retirés de l'étude en raison d'un traitement inefficace était de 0,9 % dans le groupe traité par VICTOZA[®] (1,8 mg), glimépiride et metformine, de 11,3 % dans le groupe sous placebo, glimépiride et metformine, et de 0,4 % dans le groupe traité par insuline glargine, glimépiride et metformine. Le traitement par VICTOZA[®] (1,8 mg) en association avec le glimépiride et la metformine a entraîné une réduction moyenne statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} par rapport au traitement par placebo en association avec le glimépiride et la metformine (voir tableau 10)³.

Tableau 10 : Résultats d'un essai d'une durée de 26 semaines portant sur VICTOZA® (liraglutide) en association avec la metformine et une sulfonylurée

	VICTOZA® (1,8 mg) + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Insuline glargine + metformine + glimépiride
Population en intention de traiter (n)	230	114	232
Taux d'HbA_{1c} (%) (moyen)			
Valeur initiale	8,3	8,3	8,1
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,3	-0,2	-1,1
Différence par rapport au groupe traité par placebo + metformine + glimépiride (moyenne ajustée) ^b	-1,1**		
Intervalle de confiance à 95 %	(-1,3; -0,9)		
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	53	15	46
Glycémie à jeun (mmol/L) (moyenne)			
Valeur initiale	9,17	9,44	9,11
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,55	+0,55	-1,77
Poids corporel (kg) (moyen)			
Valeur initiale	85,8	85,4	85,2
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,8	-0,4	1,6

^a Population en intention de traiter avec le report des dernières observations

^b Moyenne, par la méthode des moindres carrés, ajustée sur les valeurs initiales

** Valeur $p < 0,0001$

Traitement d'association avec la metformine et l'insuline⁶

Dans le cadre de cette étude ouverte de 26 semaines, les 987 patients inscrits suivaient une monothérapie par la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) ou prenaient la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) en association avec une sulfonylurée, mais ces traitements ne maîtrisaient pas adéquatement la glycémie (taux d'HbA_{1c} de 7 à 10 % et de 7 à 8,5 % respectivement). Les patients suivant le traitement d'association ont cessé de prendre la sulfonylurée au début de la période préliminaire (semaine -12). Tous les patients inscrits ont entrepris une période préliminaire de 12 semaines pendant laquelle ils ont reçu VICTOZA® comme traitement d'appoint, dont on a graduellement porté la dose à 1,8 mg une fois par jour. Le changement le plus marqué dans le taux d'HbA_{1c} et le poids corporel a été observé pendant la phase préliminaire de 12 semaines; les sujets dans les groupes randomisés présentaient un taux moyen d'HbA_{1c} de 8,3 % lors de la sélection, et ce taux est passé à 7,6 % pendant la période préliminaire, alors que le changement de poids observé a été de 3,5 kg. À la fin de la période préliminaire sous VICTOZA® (1,8 mg) et metformine, 498 patients (50 %) présentaient un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7 % et ont poursuivi le traitement dans une phase observationnelle sans randomisation. Cent soixante-sept des autres patients (17 %) se sont retirés de l'étude pendant la phase préliminaire, et environ la moitié de ces retraits étaient attribuables aux effets indésirables d'ordre gastro-intestinal [voir EFFETS INDÉSIRABLES]. Il restait donc 323 patients présentant un taux d'HbA_{1c} ≥ 7 % (33 % des sujets ayant participé à la phase préliminaire), qu'on a randomisés pour recevoir pendant 26 semaines soit l'insuline détémir comme thérapie d'appoint, administrée chaque soir (n = 162), soit le

même traitement par VICTOZA[®] à 1,8 mg et la metformine (n = 161). La dose initiale de l'insuline détémir était de 10 unités par jour et la dose moyenne à la fin de la période de 26 semaines post-randomisation était de 39 unités par jour (0,41 U/kg). Pendant la période de traitement de 26 semaines suivant la randomisation, le pourcentage de patients s'étant retirés de l'étude en raison d'un traitement inefficace a été de 3,1 % chez les sujets randomisés pour continuer à recevoir 1,8 mg de VICTOZA[®] et la metformine, et de 1,2 % chez les sujets randomisés pour recevoir l'insuline détémir comme thérapie d'appoint. Le taux d'abandons total a été de 21,1 % (n = 34) chez les sujets randomisés pour continuer à recevoir 1,8 mg de VICTOZA[®] et la metformine et de 11,1 % (n = 18) chez les sujets randomisés pour recevoir l'insuline détémir comme thérapie d'appoint.

L'ajout de l'insuline détémir au traitement par VICTOZA[®] à 1,8 mg et metformine a donné lieu à une baisse statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} comparativement au traitement inchangé se limitant à 1,8 mg de VICTOZA[®] en association avec la metformine (tableau 11).

Tableau 11 : Résultats d'un essai ouvert d'une durée de 26 semaines comparant l'insuline détémir en traitement d'appoint avec l'association VICTOZA[®] et metformine au maintien d'un traitement par VICTOZA[®] et metformine seulement chez des patients n'ayant pas obtenu un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7 % après 12 semaines sous metformine et VICTOZA[®] (semaines -12 à 0)

	VICTOZA [®] + metformine + insuline	VICTOZA [®] + metformine
Population en intention de traiter (n)	162	157
Taux d'HbA_{1c} (%)		
n ^a	160	149
Moyenne au départ (après la randomisation, semaine 0)	7,6	7,6
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,5	0,0
Différence par rapport au groupe traité par VICTOZA [®] + metformine (moyenne ajustée) ^b	-0,5*	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,7; -0,4)	
n ^a	160	149
Proportion estimative de patients ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 % ^c	43 %	17 %
Glycémie à jeun (mmol/L)		
n ^a	160	154
Moyenne au départ (après la randomisation, semaine 0)	9,23	8,81
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-2,12	-0,39
Poids corporel (kg)		
n ^a	162	157
Valeur initiale (après la randomisation, semaine 0)	6	95,3
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-0,16	-0,95

^a Population en intention de traiter avec le report des dernières observations. Les sujets pour lesquels on n'avait pas de données après la valeur initiale ont été exclus de l'analyse.

^b Moyenne, par la méthode des moindres carrés, tirée d'une analyse de covariance ayant comme facteurs le traitement, le pays et l'antidiabétique oral antérieur, et utilisant la valeur initiale comme covariable

^c Estimations à partir d'un modèle de régression logistique utilisant le traitement comme effet fixe et le taux d'HbA_{1c} initial comme covariable

* Valeur $p < 0,0001$

Monothérapie (essai LEAD^{MC} 3)

Dans le cadre de cet essai d'une durée de 52 semaines, 746 patients ont été randomisés pour recevoir 1,2 mg de VICTOZA[®] (n = 251), 1,8 mg de VICTOZA[®] (n = 247), ou 8 mg de glimépiride (n = 248). Les patients avaient reçu un diagnostic de diabète de type 2 et avaient déjà suivi un régime alimentaire / un programme d'exercice (n = 272; 36,5 %), ou avaient reçu un antidiabétique oral en monothérapie (sans dépasser la moitié de la dose maximale) (n = 474; 63,5 %) pendant au moins 2 mois avant l'admission à l'essai. Les patients qui ont été randomisés pour recevoir le glimépiride ont reçu au départ 2 mg de glimépiride par jour pendant deux semaines. On a ensuite augmenté la dose à 4 mg par jour pendant deux autres semaines, puis à 8 mg par jour. Les patients qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir 1,2 mg ou 1,8 mg de VICTOZA[®] ont reçu au départ 0,6 mg de VICTOZA[®] par jour, et la dose a été augmentée par paliers de 0,6 mg par semaine jusqu'à l'atteinte de la dose de 1,2 mg ou de 1,8 mg. Après la période d'ajustement de la dose, les doses de VICTOZA[®] et de glimépiride sont demeurées fixes. Le traitement par 1,8 mg et 1,2 mg de VICTOZA[®] a entraîné des réductions moyennes statistiquement significatives du taux d'HbA_{1c} comparativement au glimépiride (tableau 12).

L'âge moyen des sujets répartis aléatoirement était de 53 ans au début de l'essai, et la durée moyenne du diabète était de 5,4 ans; 49,7 % étaient des hommes; 77,5 % des sujets étaient de race blanche et 12,6 % étaient d'origine afro-américaine. L'IMC moyen au départ était de 33,1 kg/m².

Tableau 12 : Résultats d'un essai d'une durée de 52 semaines sur la monothérapie^a

	VICTOZA [®] à 1,8 mg	VICTOZA [®] à 1,2 mg	Glimépiride à 8 mg
Population en intention de traiter (n)	246	251	248
Taux d'HbA_{1c} (%) (moyen)			
Valeur initiale	8,2	8,2	8,2
Changement p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,1	-0,8	-0,5
Différence p/r au groupe glimépiride (moyenne ajustée) ^b	-0,6**	-0,3*	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,8, -0,4)	(-0,5, -0,1)	
Proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	51	43	28
Glycémie à jeun (mmol/L) (moyenne)			
Valeur initiale	9,54	9,24	9,53
Changement p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,42	-0,84	-0,29
Poids corporel (kg) (moyenne)			
Valeur initiale	92,6	92,1	93,3
Changement p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-2,5	-2,1	+1,1

^a Population en intention de traiter avec le report des dernières observations.

^b Moyenne, par la méthode des moindres carrés, ajustée sur les valeurs initiales.

* Valeur $p < 0,05$

** Valeur $p < 0,0001$

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie (LEADER EX2211-3748)

L'essai LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) était un essai randomisé, mené à double insu, contrôlé par placebo, multicentrique, multinational, de longue durée et de grande envergure, guidé par le temps et par les événements, réalisé auprès d'adultes atteints de diabète de type 2 qui présentaient un risque élevé de maladie cardiovasculaire. L'essai LEADER était un essai de non-infériorité dont l'objectif était de démontrer que le liraglutide, comparativement au placebo, ne contribue pas à une augmentation significative du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2. Au total, 9 340 patients ont été randomisés en proportions égales pour recevoir VICTOZA[®] à 1,8 mg ou un placebo en plus du traitement de référence. Au début de l'essai, les patients devaient avoir au moins 50 ans et présenter une maladie cardiovasculaire établie ou une maladie rénale chronique (n = 7 598; 81,3 %); ou avoir 60 ans et présenter seulement des facteurs de risque de maladie vasculaire (n = 1 742; 18,7 %).

Au début, les patients pouvaient ne jamais avoir pris d'antidiabétique ou bien ils pouvaient être traités par un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) ou par de l'insuline (en monothérapie ou en association avec des ADO). D'une manière générale, les groupes sous VICTOZA[®] et sous placebo étaient bien équilibrés en termes des médicaments que les patients prenaient en concomitance (antidiabétiques et médicaments contre les troubles cardiovasculaires, y compris des antihypertenseurs, des diurétiques, des médicaments hypolipémiants et des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire). Pendant l'essai, d'autres médicaments contre les troubles cardiovasculaires et antidiabétiques étaient ajoutés selon le traitement de référence pour atteindre les cibles de chaque patient quant au contrôle de la glycémie, de la pression artérielle et de la lipidémie, conformément aux lignes directrices.

Le critère d'évaluation principal était le délai avant la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ECIM), à partir de la randomisation. Ces événements comprenaient le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel ou l'AVC non mortel. Si, pour le critère d'évaluation principal, la non-infériorité était atteinte, la supériorité statistique était testée par la suite.

Le résultat principal ou le pronostic vital à la fin de l'étude était disponible pour 99,7 % et 99,6 % des participants randomisés au groupe sous VICTOZA[®] et au groupe sous placebo, respectivement. La durée médiane d'exposition était de 3,5 ans jusqu'à un maximum de 5 ans. L'âge moyen était de 64 ans, et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m². La population était principalement composée d'hommes (64,3 %), de race blanche (77,5 %), atteints de diabète depuis 12,8 ans, en moyenne, et dont le taux moyen d'HbA_{1c} était de 8,7 %. Les maladies cardiovasculaires concomitantes dont les patients randomisés étaient principalement atteints comprenaient les suivantes : antécédents d'infarctus du myocarde (30,1 %); antécédents d'accident ischémique cérébral (11,1 %); insuffisance cardiaque de classe I (3,7 %), II (11,7 %) et III (2,3 %), selon la NYHA; hypertension ou hypertrophie du ventricule gauche (91,1 %); et arythmie (15,4 %). Au début de l'étude, 41,8 % des patients présentaient une insuffisance rénale légère, 20,7 %, une insuffisance rénale modérée et 2,4 %, une insuffisance rénale grave.

D'après la procédure de tests hiérarchiques pour établir la non-infériorité et la supériorité quant aux ECIM, VICTOZA[®] s'est avéré :

- non inférieur au placebo, car la limite supérieure de l'IC à 95 % se situait au-dessous de 1,3; et
- statistiquement supérieur au placebo, car la limite supérieure de l'IC à 95 % se situait aussi au-dessous de 1,0.

Le rapport des risques instantanés estimé pour les ECIM et pour chacune des trois composantes était inférieur à 1,0 (figure 10) :

- ECIM (RRI : 0,87 [IC à 95 % : 0,78 à 0,97]; $p < 0,001$ pour la non-infériorité et $p = 0,005$ pour la supériorité) (voir la figure 8 et la figure 10);
 - Décès d'origine cardiovasculaire (RRI : 0,78 [IC à 95 % : 0,66 à 0,93]);
 - Infarctus du myocarde non mortel (RRI : 0,88 [IC à 95 % : 0,75 à 1,03]);
 - AVC non mortel (RRI : 0,89 [IC à 95 % : 0,72 à 1,11]).

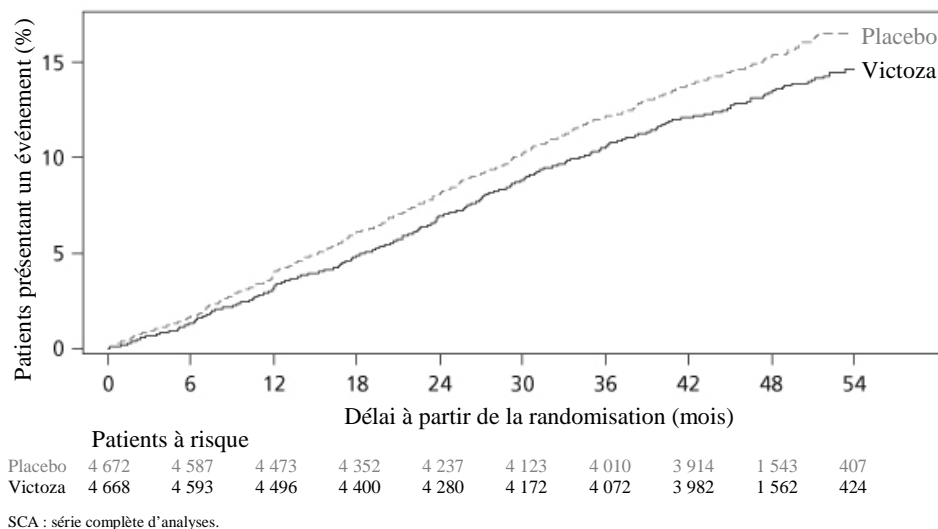
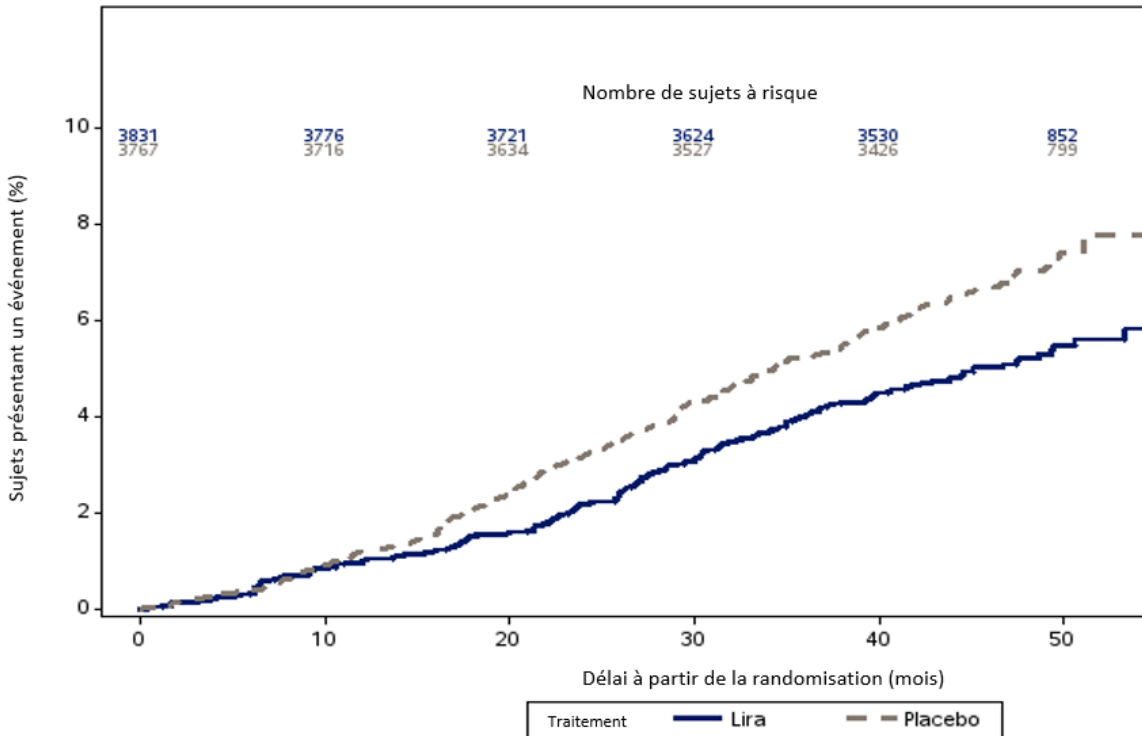


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai avant la première survenue de l'ECIM chez les sujets atteints de diabète de type 2 présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire

Les résultats du critère d'évaluation principal stratifié par le risque cardiovasculaire initial ont révélé que, pour le délai avant le premier ECIM, les sujets qui présentaient une maladie cardiovasculaire établie au début de l'étude avaient un rapport des risques instantanés estimé de 0,83 (IC à 95 % : 0,74 à 0,93); en revanche, les sujets qui n'avaient que des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire au début de l'étude avaient un rapport des risques instantanés estimé de 1,20 (IC à 95 % : 0,86 à 1,67). Dans le sous-groupe de patients présentant une maladie cardiovasculaire établie, l'effet du traitement se traduisait par une nette réduction de l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire (RRI : 0,74 [IC à 95 % : 0,61 à 0,89]) (voir la figure 9).

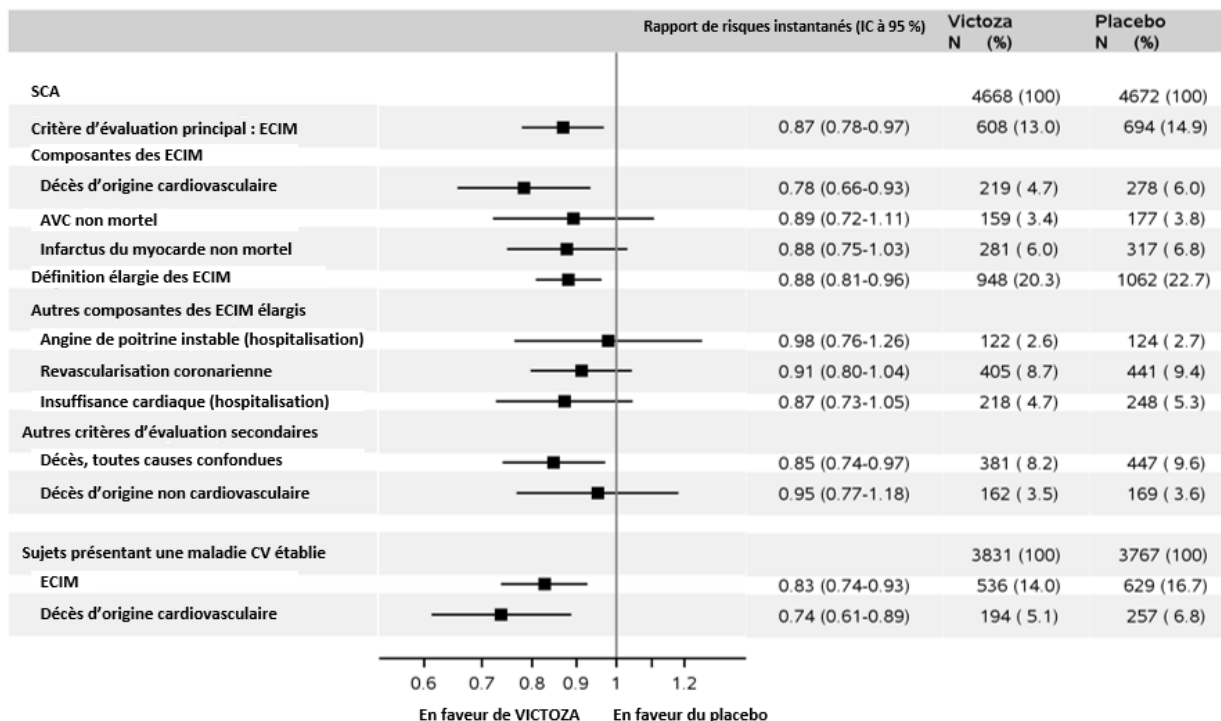


CEE : comité d'examen des événements, CV : cardiovasculaire
Lira : liraglutide

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai avant le décès d'origine cardiovasculaire confirmé par le CEE – sujets présentant une maladie CV établie

VICTOZA[®] a par ailleurs considérablement réduit le risque d'ECIM élargis (dont les composantes des ECIM, l'angine de poitrine entraînant l'hospitalisation, la revascularisation coronarienne et l'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque) chez les sujets atteints de diabète de type 2 présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et dont le rapport des risques instantanés estimé était de 0,88 (IC à 95 % : 0,81 à 0,96; $p = 0,005$) (voir la figure 10). Le rapport des risques instantanés estimé du délai avant un décès, toutes causes confondues, pour VICTOZA[®] comparativement au placebo était de 0,85 (IC à 95 % : 0,74 à 0,96; $p = 0,017$).

La variation du taux d'HbA_{1C}, du début jusqu'au 36^e mois de l'étude, était de -1,2 % chez les patients traités par VICTOZA[®] et de -0,8 % chez les patients recevant le placebo, ce qui correspondait à une différence estimée entre les traitements de -0,4 (IC à 95 % : -0,5 à -0,3).



SCA : série complète d'analyses; IC : intervalle de confiance; ECIM : événement cardiovasculaire indésirable majeur; n : nombre de sujets présentant un événement; % : pourcentage de sujets présentant un événement.

Figure 3 : Graphique en forêt des critères d'évaluation cardiovasculaires

Patients atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale :

Dans le cadre d'un essai à double insu visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du liraglutide à 1,8 mg par rapport au placebo (comme traitement d'appoint à l'insuline et/ou à un antidiabétique oral) chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale modérée, le liraglutide s'est avéré supérieur au placebo pour réduire le taux d'HbA_{1c} après 26 semaines (-1,05 % p/r à -0,38 %). La différence estimée entre les traitements était de -0,66 (IC à 95 % : -0,90 à -0,43; $p < 0,0001$). La variation moyenne estimée du poids à la semaine 26 par rapport au départ était de -2,41 kg dans le groupe sous liraglutide et de -1,09 kg dans le groupe sous placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études pharmacodynamiques ont démontré que le liraglutide est un puissant agoniste sélectif et complet du récepteur cloné du GLP-1 humain et des récepteurs clonés du singe, du porc, du lapin, du rat et de la souris. Les principaux mécanismes moléculaires du profil d'action prolongée du liraglutide sont l'auto-association (qui se traduit par une absorption lente), la liaison à l'albumine et une stabilité enzymatique accrue contre la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) et l'endopeptidase neutre (NEP). L'apparente réduction d'activité en présence d'albumine

indique que seule la fraction libre du liraglutide est responsable de son effet pharmacologique *in vitro* ainsi qu'*in vivo*.

L'effet hypoglycémiant du liraglutide a été étudié sur des souris, des rats et des porcs. Il s'est révélé être dû à la sécrétion glucodépendante d'insuline, à la réduction glucodépendante du glucagon, au ralentissement de la vidange gastrique et à l'augmentation de la masse des cellules bêta (uniquement pendant la phase de diabète).

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Des études standard portant sur une dose unique ont été réalisées sur des souris et des rats, et une étude portant sur la dose maximale tolérée a été menée sur le singe. Une dose unique de 10 mg/kg a été généralement bien tolérée par les souris et les rats, sans mortalité. Chez le singe, une administration unique sous-cutanée de 5 mg/kg a été bien tolérée, sans mortalité. La réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire observée peut être considérée comme étant induite par le médicament.

Toxicité de doses répétées

Des études pivots à doses répétées ont été effectuées sur des souris, des rats et des singes cynomolgus. Un aperçu du programme toxicologique est présenté dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 13

Identification de l'étude	NN203261	NN204082
Espèce/souche	Souris CD-1	Souris CD-1
Médicament	Liraglutide	Liraglutide
Voie d'administration	SC	SC
Animaux/sexe/groupe	Étude principale : 5 groupes : 10 mâles, 10 femelles / groupe Étude satellite : 5 groupes : 16 mâles, 16 femelles / groupe	Étude principale : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles / groupe Étude satellite : 4 groupes : 28 mâles, 28 femelles / groupe Étude des anticorps : 4 groupes, 5 à 15 mâles, 5 à 15 femelles / groupe
Groupes de traitement (mg/kg/jour)	0,0; 0,1; 0,5; 1,0; 5,0	0,0; 0,2; 1,0; 5,0
Durée	4 semaines	13 semaines
DSEO/ DSENO (mg/kg/jour)	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 5 mg/kg	DSEO < 0,2 mg/kg DSENO < 0,2 mg/kg

Identification de l'étude	NN980183	NN980189	NN200239
Espèce/souche	Rats/Sprague-Dawley	Rats/Sprague-Dawley	Rats/Sprague-Dawley
Médicament	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide
Voie d'administration	SC	SC	SC

Identification de l'étude	NN980183	NN980189	NN200239
Animaux/sexe/groupe	Étude principale : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles / groupe Étude satellite : 3 groupes : 10 mâles, 10 femelles / groupe	Étude principale : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles / groupe Étude satellite : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles / groupe Étude du rétablissement : 2 groupes : 5 mâles, 5 femelles / groupe	4 groupes : 15 mâles, 15 femelles / groupe
Groupes de traitement (mg/kg/jour)	0,0; 0,1; 0,25; 1,0	0,0; 0,1; 0,25; 1,0	0,0; 0,1; 0,25; 1,0
Durée	4 semaines	13 semaines de traitement + 4 semaines de rétablissement	26 semaines
DSEO/ DSENO (mg/kg/jour)	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 1,0 mg/kg	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 1,0 mg/kg	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 1,0 mg/kg

Identification de l'étude	NN980184	NN990191	NN200241
Espèce/souche	Singes cynomolgus	Singes cynomolgus	Singes cynomolgus
Médicament	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide
Voie d'administration	SC	SC	SC
Animaux/sexe/groupe	4 groupes : 3 mâles, 3 femelles / groupe	Étude principale : 4 groupes : 4 mâles, 4 femelles / groupe. Étude du rétablissement : 2 groupes : 2 mâles, 2 femelles / groupe	Étude principale : 4 groupes : 4 mâles, 4 femelles / groupe. Étude du rétablissement : 2 groupes : 2 mâles, 2 femelles / groupe
Groupes de traitement (mg/kg/jour)	0,0; 0,05; 0,5; 5,0	0,0; 0,05; 0,5; 5,0	0,0; 0,05; 0,5; 5,0
Durée	4 semaines	13 semaines de traitement + 2 semaines de rétablissement	52 semaines de traitement + 4 semaines de rétablissement
DSEO/ DSENO (mg/kg/jour)	DSEO < 0,05 mg/kg DSENO 5 mg/kg	DSEO < 0,05 mg/kg DSENO 5 mg/kg	DSEO 0,05 mg/kg DSENO 5 mg/kg

Chez les souris, les rats et les singes, une diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire a été observée durant les premières semaines du traitement et a été attribuée à l'action pharmacologique du liraglutide. Par la suite, le gain pondéral et la consommation alimentaire étaient généralement comparables à ceux du groupe témoin. Pour toutes les espèces, on n'a observé aucun effet toxicologique significatif sur l'hématologie, sur la chimie clinique et sur les paramètres urinaires. Cependant, chez la souris seulement, l'examen histopathologique de la glande thyroïde a révélé une hyperplasie des cellules C pour toutes les doses, et ce, après au moins 9 semaines de traitement. Des effets sur les cellules C (accumulation focale de cellules C) avaient déjà été observés lors de l'étude de 4 semaines menée sur la souris, mais ces résultats n'avaient pas été considérés comme liés au traitement. On n'a observé aucun effet sur les cellules C lors des études de 26 semaines et de 52 semaines menées sur le rat et le singe.

On a observé une augmentation du poids du pancréas pour toutes les doses chez les singes cynomolgus mâles lors de l'étude de 28 jours, et après 52 semaines de traitement chez les singes des deux sexes. Des examens plus approfondis des tissus pancréatiques recueillis lors de l'étude de 52 semaines menée sur des singes ont démontré que l'augmentation du poids du pancréas était due à une augmentation de 67 % de la masse absolue des cellules canalaire et à une augmentation de 64 % des cellules exocrines par rapport au groupe traité par l'excipient. Toutefois, on a observé une morphologie histologique normale du pancréas dans toutes les études, et aucune modification clinique ou biochimique n'a été observée dans le cadre de l'une ou l'autre des quatre études réalisées sur des primates non humains. En outre, aucun effet sur le poids du pancréas n'a été observé dans le cadre d'une étude mécaniste de 87 semaines réalisée sur des singes cynomolgus.

Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité d'une durée de 104 semaines a été réalisée sur des souris mâles et femelles, avec des doses de 0,03, de 0,2, de 1,0 et de 3,0 mg/kg/jour administrées en bolus par injection sous-cutanée. Les valeurs en multiples de l'exposition humaine (sur la base de la comparaison de l'ASC₀₋₂₄ plasmatique) pour les doses de 0,03, de 0,2, de 1,0 et

de 3,0 mg/kg/jour étaient de 0,2, de 1,8, de 10,0 et de 45,0, respectivement. Le traitement a entraîné une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie focale des cellules C chez les mâles et les femelles aux doses de 1,0 et de 3,0 mg/kg/jour, et chez les femelles à la dose de 0,2 mg/kg/jour; les taux d'incidence aux doses de 0, de 0,03, de 0,2, de 1,0 et de 3,0 mg/kg/jour étaient respectivement de 0 %, de 0 %, de 1,5 %, de 16,4 % et de 38,0 % chez les mâles, et de 0 %, de 0 %, de 10,4 %, de 10,5 % et de 33,3 % chez les femelles. On a aussi observé une augmentation liée à la dose des adénomes bénins des cellules C thyroïdiennes dans les groupes recevant 1,0 et 3,0 mg/kg/jour, avec des incidences de 13 % et de 19 % chez les mâles, et de 6 % et de 20 % chez les femelles, respectivement; on n'a pas observé d'adénomes des cellules C dans les groupes témoins ni dans les groupes recevant 0,03 et 0,2 mg/kg/jour. On a observé des carcinomes malins des cellules C liés au traitement chez 3 % des femelles recevant 3,0 mg/kg/jour. Les tumeurs des cellules C thyroïdiennes sont rarement observées lors des épreuves de cancérogénicité chez la souris. En outre, on a remarqué une augmentation liée au traitement des fibrosarcomes au niveau des tissus cutanés et sous-cutanés du dos, soit les surfaces du corps utilisées pour l'injection des médicaments, chez les mâles recevant 3 mg/kg/jour. On a attribué ces fibrosarcomes à la forte concentration locale de médicament à proximité du site d'injection. La concentration de liraglutide dans la préparation clinique (6 mg/mL) est 10 fois plus élevée que sa concentration dans la préparation utilisée (0,6 mg/mL) pour administrer 3 mg/kg/jour de liraglutide à des souris au cours de l'étude de cancérogénicité. La DSENO pour cette étude est de 0,03 mg/kg/jour.

Une étude de cancérogénicité d'une durée de 104 semaines a été réalisée sur des rats mâles et femelles, à des doses de 0,075, de 0,25 et de 0,75 mg/kg/jour, administrées en bolus par injection sous-cutanée, ce qui correspond à 0,5, à 2,2 et à 7,6 fois l'exposition humaine, respectivement, sur la base de la comparaison de l'ASC₀₋₂₄ plasmatique. On a observé une augmentation liée au traitement de l'incidence et de la gravité de l'hyperplasie focale des cellules C dans les groupes recevant 0,25 et 0,75 mg/kg/jour; les taux d'incidence pour les groupes recevant 0; 0,075; 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, respectivement, étaient de 22 %, de 29 %, de 40 % et de 48 % pour les mâles, et de 28 %, de 29 %, de 55 % et de 48 % pour les femelles. En outre, on a observé une augmentation liée au traitement des adénomes bénins des cellules C thyroïdiennes chez les mâles recevant des doses de 0,25 et de 0,75 mg/kg/jour, avec des incidences de 12 %, de 16 %, de 42 % et de 46 %, et chez les femelles de tous les groupes traités, avec des incidences de 10 %, de 27 %, de 33 % et de 56 % dans les groupes recevant des doses de 0 (témoin); de 0,075, de 0,25 et de 0,75 mg/kg/jour, respectivement. On a observé une augmentation liée au traitement des carcinomes malins des cellules C thyroïdiennes dans tous les groupes de mâles traités par le liraglutide, avec des incidences de 2 %, de 8 %, de 6 % et de 14 %, et chez les femelles recevant des doses de 0,25 et de 0,75 mg/kg/jour, avec des incidences de 0 %, de 0 %, de 4 % et de 6 % dans les groupes recevant des doses de 0 (témoin), de 0,075, de 0,25 et de 0,75 mg/kg/jour, respectivement. Les carcinomes des cellules C thyroïdiennes sont rarement observés lors des épreuves de cancérogénicité chez le rat. La DSENO pour cette étude est de < 0,075 mg/kg/jour.

La pertinence humaine des cas de tumeurs des cellules C thyroïdiennes observés chez les rats et les souris est inconnue et n'a pu être déterminée sur la base des résultats des études non cliniques (voir l'encadré des mises en garde et précautions importantes; Carcinogénèse et mutagenèse sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Mutagenèse

Le liraglutide ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène, avec ou sans activation métabolique, dans le cadre des tests suivants : test d'Ames, test de détection d'anomalies chromosomiques dans les lymphocytes sanguins périphériques humains, et test *in vivo* du micronoyau chez le rat.

Reproduction

Dans le cadre d'une étude de la fertilité et du développement embryofœtal chez le rat, on a administré à des rats, par voie sous-cutanée, du liraglutide à des doses de 0,1, de 0,25 et de 1,0 mg/kg/jour. Les mâles ont été traités pendant les 4 semaines précédant l'accouplement et pendant la période d'accouplement; les femelles ont été traitées pendant les 2 semaines précédant l'accouplement et pendant la période d'accouplement, jusqu'au 17^e jour de gestation. On n'a observé aucun effet négatif direct sur la fertilité des mâles pour la dose la plus élevée, qui représentait une exposition générale équivalant à 11 fois l'exposition humaine, sur la base de l'ASC plasmatique. Le gain pondéral et la consommation alimentaire ont été réduits de façon transitoire pour toutes les doses. À la dose de 1,0 mg/kg/jour, on a observé une augmentation de l'incidence de la mortalité embryonnaire précoce et une augmentation du nombre de fœtus et de portées présentant des côtes légèrement déformées. La DNESO/DSEO fœtale a donc été établie à 0,25 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude sur le développement menée chez le lapin, on a administré à des femelles gravides, par voie sous-cutanée, des doses de liraglutide de 0,01, de 0,025 et de 0,05 mg/kg/jour du 6^e au 18^e jour de gestation inclusivement. Les expositions générales estimées étaient inférieures à l'exposition humaine pour toutes les doses sur la base de la comparaison de l'ASC plasmatique. Le poids fœtal a diminué et l'incidence globale des anomalies fœtales majeures a augmenté pour toutes les doses à l'essai. Des cas uniques de microphthalmie ont été observés pour toutes les doses. Étant donné que la microphthalmie est une malformation très rare et qu'elle n'a pas été observée dans le groupe témoin ni dans aucun des groupes témoins historiques, ce résultat est considéré comme lié au traitement. En outre, on a observé une augmentation de l'incidence d'os pariétaux reliés entre eux dans le groupe recevant la dose élevée, et un cas isolé de scission du sternum dans les groupes recevant des doses de 0,025 et de 0,05 mg/kg/jour, résultats qui ne peuvent être considérés comme étant non liés au traitement. Les anomalies mineures considérées comme liées au traitement étaient une augmentation des cas d'os jugal relié/fusionné à un os maxillaire pour toutes les doses et une augmentation des cas de vésicule biliaire bilobée / à deux branches pour les doses de 0,025 et de 0,50 mg/kg/jour. Les résultats notés dépassaient l'incidence notée dans les groupes témoins parallèles et historiques. Sur la base de ces données, la DNESO et la DSEO à l'égard de la toxicité embryofœtale n'ont pu être déterminées. Le liraglutide est considéré comme étant un agent tératogène éventuel chez le lapin en raison de l'augmentation de l'incidence des anomalies majeures notées pour toutes les doses à l'essai.

Dans le cadre d'une étude prénatale et postnatale, des rats femelles gravides ont reçu des doses sous-cutanées de 0,1, de 0,25 et de 1,0 mg/kg/jour de liraglutide à partir du 6^e jour de gestation jusqu'au sevrage ou jusqu'à la fin de l'allaitement, soit au 24^e jour de l'allaitement. Les expositions générales estimées équivalaient à 0,8 fois, 3 fois et 11 fois l'exposition humaine, sur

la base de l'ASC plasmatique. On a observé une réduction du gain pondéral ou une perte pondérale et une diminution de la consommation alimentaire dans tous les groupes traités, surtout pendant les 3 premiers jours de traitement. À la dose de 1,0 mg/kg/jour, à la suite de la perte pondérale initiale, la différence de poids absolue par rapport aux groupes témoins n'était pas comblée à la fin de la gestation. Des effets moindres ont été observés pour les doses plus faibles. En outre, une diminution du gain pondéral était évidente chez les femelles de la génération des génitrices (F₀) recevant 1,0 mg/kg/jour entre le 1^{er} et le 14^e jour de l'allaitement. La taille des portées et la survie des petits étaient similaires dans tous les groupes, mais une diminution du gain pondéral était évidente chez les petits de première génération filiale (F₁) avant le sevrage, pour toutes les doses.

La réduction du poids des rats de première génération filiale (F₁) a persisté pendant la période suivant le sevrage, mais ce n'est qu'avec la dose de 1,0 mg/kg/jour que l'on a aussi observé une réduction du gain pondéral, phénomène qui a été noté chez les femelles pendant la période d'allaitement et chez les mâles.

On n'a pas observé d'effets apparents liés au traitement sur le développement, le comportement, la physiologie ou les fonctions reproductrices des animaux de première génération filiale (F₁), à l'exception d'une légère réduction du poids des petits de la deuxième génération filiale (F₂) pour la dose de 1,0 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl. 1):S1- S212.
2. Nauck MA, Frid A, Hermansen K *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEADTM-2 Met). *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
3. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O *et al.* Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEADTM-5 met+SU): a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009;52(10):2046-2055.
4. Gallwitz B, Vaag A, Falahati A, Madsbad S. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug therapy onset of treatment effects over time. *Int J Clin Pract* 2010;64(2):267-276.
5. Pratley RE, Nauck M, Bailey T *et al.* Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375:1447-1456.
6. Morrow L, Hompesch M, Guthrie H *et al.* Coadministration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;13(1):75-80.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
8. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial *Diabetes Care* 2016;39:222-230.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

 VICTOZA[®] (liraglutide)

Lisez attentivement ce qui suit avant de prendre VICTOZA[®] et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez de votre problème de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur VICTOZA[®].

Veillez lire attentivement les renseignements qui suivent avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous venez de faire renouveler votre ordonnance. Certaines modifications pourraient avoir été apportées aux renseignements. Rappelez-vous que votre médecin n'a prescrit ce médicament que pour vous. N'en donnez à personne d'autre.

Mises en garde et précautions importantes

Risque possible de tumeurs thyroïdiennes, parfois cancéreuses

Lors d'essais effectués sur le médicament dans le cadre d'études de longue durée, le liraglutide (l'ingrédient actif de VICTOZA[®]) a été administré à des rats et à des souris. Lors de ces études, le liraglutide a causé l'apparition de tumeurs médullaires de la thyroïde, dont certaines étaient cancéreuses, chez des rats et des souris. On ne sait pas si VICTOZA[®] est à l'origine de tumeurs thyroïdiennes ou d'un type de cancer de la thyroïde appelé cancer médullaire de la thyroïde chez l'humain. L'apparition d'un cancer médullaire de la thyroïde est rare chez l'humain, mais il s'agit d'un cancer grave et parfois fatal.

Si vous présentez des tumeurs de la thyroïde, il est possible que vous ayez à subir une intervention chirurgicale pour les enlever. Si vous avez des préoccupations à l'égard des risques associés à l'utilisation de VICTOZA[®], vous devriez en discuter avec votre médecin.

Raison d'utiliser VICTOZA[®]

VICTOZA[®] est utilisé en association avec de la metformine ou avec de la metformine jointe à une sulfonylurée ou à une insuline basale pour améliorer la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adultes atteints de diabète de type 2.

VICTOZA[®] peut être utilisé en monothérapie si votre glycémie n'est pas bien maîtrisée par un régime alimentaire et par l'exercice seuls, et si vous ne pouvez pas prendre de la metformine.

En cas de diabète de type 2 et d'antécédents de maladie cardiovasculaire (comme une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque ou un AVC survenus par le passé), VICTOZA[®] peut être utilisé comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour réduire le risque de décès causé par des événements liés au cœur et aux vaisseaux sanguins.

VICTOZA[®] ne doit pas être utilisé dans le traitement du diabète de type 1, auparavant appelé diabète insulino-dépendant (DID).

Effets de VICTOZA[®] :

VICTOZA[®] appartient à une catégorie de médicaments appelée analogue du GLP-1. VICTOZA[®] (liraglutide) aide votre corps à produire plus d'insuline lorsque votre glycémie est élevée.

Qu'est-ce que le diabète de type 2?

Le diabète de type 2 est une maladie qui survient lorsque votre organisme ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque celle-ci n'est pas utilisée aussi efficacement qu'elle le devrait. Lorsque cette situation se produit, le sucre (glucose) s'accumule dans le sang. Cela peut entraîner de graves problèmes.

Ingrédients de VICTOZA[®] :

Ingrédient médicamenteux : liraglutide

Ingrédients non médicamenteux : phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol et eau pour injection

VICTOZA[®] est offert sous les formes posologiques suivantes :

Stylo prérempli multidose qui peut fournir 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

N'utilisez pas VICTOZA[®] si :

- vous-même ou un membre de votre famille avez déjà été atteint d'un cancer médullaire de la thyroïde;
- vous souffrez d'une adénomatoïse pluriendocrinienne de type 2;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans VICTOZA[®];
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VICTOZA[®], afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous-même ou un membre de votre famille souffrez ou avez déjà souffert d'un carcinome médullaire de la thyroïde, ou vous souffrez d'une adénomatoïse pluriendocrinienne de type 2;
- vous souffrez de diabète de type 1;
- vous avez déjà souffert d'acidocétose diabétique (augmentation de la concentration de cétones dans le sang ou l'urine);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à VICTOZA[®];
- votre fréquence cardiaque est élevée (pouls rapide);
- vous souffrez d'un blocage cardiaque;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, telle que l'angine, des troubles du rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque congestive; ou vous avez déjà été victime d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque);
- vous souffrez de problèmes rénaux;
- vous souffrez de problèmes du foie;
- vous souffrez de problèmes gastro-intestinaux (digestifs);
- vous avez déjà été atteint d'une pancréatite;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous présentez des vomissements et/ou une diarrhée graves et/ou une déshydratation marquée.

Au début du traitement par VICTOZA[®] il est possible qu'une déshydratation se produise, par exemple dans les cas où il y a des vomissements, des nausées ou de la diarrhée. Il est important de boire beaucoup de liquide pour éviter la déshydratation. Il arrive parfois qu'une hémodialyse soit nécessaire en raison d'une détérioration de la fonction rénale. Si vous avez des questions ou des préoccupations, communiquez avec votre médecin.

VICTOZA[®] peut accélérer la fréquence cardiaque et pourrait entraîner des changements appelés augmentation de l'intervalle PR, qui est dépistée au moyen d'un électrocardiogramme. La fréquence cardiaque accélérée équivaut à un pouls plus rapide. Les médicaments pouvant causer de tels effets entraînent, dans de rares cas, des variations du rythme cardiaque qui peuvent provoquer des étourdissements, des palpitations (une sensation de battements cardiaques rapides, irréguliers ou très forts), un évanouissement ou la mort. Ces variations du rythme cardiaque sont plus susceptibles d'arriver si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ou si vous prenez certains autres médicaments. Il est important de suivre les conseils de votre médecin relatifs à la posologie de VICTOZA[®] ou aux examens spéciaux que vous pourriez devoir passer. Consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de VICTOZA[®] ?* ».

Il n'est pas recommandé d'administrer VICTOZA[®] aux enfants de moins de 18 ans.

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

En particulier, avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants pour le diabète :

- Un médicament à base de sulfonylurée (comme le glibenclamide et le glimépiride). La raison en est que l'utilisation de VICTOZA[®] de pair avec ce médicament peut abaisser votre glycémie et causer de l'hypoglycémie.
- Lorsque vous commencez à utiliser ces médicaments en même temps, votre médecin peut vous demander de baisser la dose de médicaments à base de sulfonylurée.
- Insuline. Une hypoglycémie (baisse excessive du taux de sucre dans le sang) est possible quand vous utilisez VICTOZA[®] avec de l'insuline, car l'insuline augmente le risque d'hypoglycémie (voir la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de VICTOZA[®] ?* »).
- Si vous ne savez pas si les médicaments que vous prenez contiennent de la sulfonylurée, posez la question à votre médecin, à votre infirmière éducatrice en diabète ou à votre pharmacien.

Les médicaments ci-dessous peuvent interagir avec VICTOZA[®] :

Voici une liste non exhaustive des médicaments qui peuvent accroître le risque de problèmes du rythme cardiaque si vous les prenez en même temps que VICTOZA[®]. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament en association avec VICTOZA[®] :

- médicaments pour le traitement de l'hypertension;
- médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque;
- médicaments pour le traitement d'une infection par le VIH;
- médicaments pour le traitement d'un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité;
- médicaments coupe-faim ou pour perdre du poids;
- décongestionnants;
- médicaments pour le traitement de l'asthme.

Comment prendre VICTOZA®

Suivez rigoureusement les directives de votre médecin concernant la prise de VICTOZA®.

VICTOZA® doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle.

Avant votre première utilisation du stylo, votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète vous montrera comment l'utiliser. Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras. Vous pouvez vous administrer vous-même les injections à tout moment de la journée (consultez le « *Mode d'emploi* »).

Ne prêtez votre stylo VICTOZA® à personne, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne (y compris un membre de votre famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Posologie habituelle :

VICTOZA® peut être pris à tout moment de la journée, sans égard à l'heure des repas.

La dose initiale habituelle est de 0,6 mg une fois par jour. Votre médecin vous dira combien de temps vous devez continuer à prendre cette dose. Ce sera pendant au moins une semaine. Votre dose sera ensuite augmentée à 1,2 mg une fois par jour. Si votre glycémie n'est pas maîtrisée avec une dose de 1,2 mg, votre médecin pourra vous dire d'augmenter la dose à 1,8 mg une fois par jour. Ne modifiez pas votre dose à moins que votre médecin ne vous l'ait recommandé.

Vous n'aurez pas besoin de vérifier votre glycémie chaque jour afin d'ajuster votre dose de VICTOZA®. Toutefois, si vous prenez un médicament à base de sulfonylurée en même temps que VICTOZA®, votre médecin pourrait vous conseiller de vérifier votre glycémie. Cela aidera votre médecin à déterminer si la dose de sulfonylurée doit être modifiée.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de VICTOZA®, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Si vous utilisez plus de VICTOZA® que prévu, parlez-en immédiatement à votre médecin. Il est possible que vous ayez besoin d'un traitement médical. Si vous utilisez trop de VICTOZA®, vous pourriez avoir des nausées ou des vomissements.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de VICTOZA®, prenez votre dose le lendemain, comme d'habitude. Ne prenez pas une dose supplémentaire ou n'augmentez pas la dose le lendemain pour compenser la dose oubliée.

Ne cessez pas d'utiliser VICTOZA® sans en parler à votre médecin. Si vous arrêtez de l'utiliser, votre glycémie risque d'augmenter.

Quels sont les effets secondaires possibles de VICTOZA®?

Comme tous les médicaments, VICTOZA® peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires suivants peuvent se produire lors de la prise de ce médicament.

Très fréquents (touchent plus d'un utilisateur sur dix)

- Malaise (nausées). En général, cet effet disparaît au fil du temps;
- Diarrhée.

Fréquents (touchent moins d'un utilisateur sur dix)

- Hypoglycémie (baisse excessive du taux de sucre dans le sang). Cet effet est généralement léger. Il est plus susceptible de se produire si vous prenez également un médicament pour le diabète appelé sulfonylurée. Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement. Voici quelques-uns de ces symptômes : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque rapide, sensation de malaise, faim excessive, troubles de la vision, somnolence, sensation de faiblesse, nervosité, anxiété ou confusion, difficulté de concentration, tremblements. Votre médecin vous expliquera comment traiter une hypoglycémie et ce qu'il faut faire lorsque vous remarquez ces symptômes avant-coureurs. Si vous prenez déjà un médicament à base de sulfonylurée lorsque vous commencez à utiliser VICTOZA[®], votre médecin peut vous demander de baisser la dose de la sulfonylurée. Vous devez prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie (baisse excessive du taux de sucre dans le sang) pendant que vous conduisez ou que vous utilisez des outils ou de la machinerie, car une hypoglycémie pourrait diminuer votre capacité à vous concentrer;
- Anorexie;
- Diminution de l'appétit;
- Maux de tête;
- Vomissements;
- Érucations;
- Indigestion;
- Inflammation de l'estomac (gastrite). Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une sensation de malaise (nausées) et des vomissements;
- Reflux gastro-œsophagien pathologique. Les symptômes incluent des brûlures d'estomac;
- Ventre (abdomen) douloureux ou enflé;
- Constipation;
- Flatulence;
- Infection des voies respiratoires supérieures;
- Réactions au point d'injection (comme un bleu, de la douleur, une irritation, des démangeaisons et des éruptions cutanées);
- Augmentation de la fréquence cardiaque;
- Calculs biliaires;
- Inflammation de la vésicule biliaire (douleur dans la partie supérieure de l'abdomen après les repas, nausées, ballonnements et indigestion, particulièrement après un repas riche en matières grasses).

Peu fréquents (touchent moins d'un utilisateur sur cent)

- Urticaire (un type d'éruption cutanée).

Si les effets secondaires ne passent pas ou s'aggravent ou si d'autres effets secondaires qui ne sont pas énumérés dans le feuillet d'information se présentent, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Douleur thoracique ou symptômes de troubles possibles du rythme cardiaque / étourdissements, palpitations, évanouissement ou convulsions, cherchez à obtenir immédiatement des soins médicaux		√
Rare	Pancréatite / douleur abdominale persistante, intense avec vomissements ou non		√
	Hypoglycémie grave / désorientation, perte de conscience ou convulsions		√
	Forme grave de réaction allergique (réaction anaphylactique) avec les symptômes suivants : difficulté à respirer, enflure de la gorge et du visage et battements rapides du cœur. Vous devez obtenir des soins médicaux immédiatement.		√
	Inflammation du pancréas (pancréatite). La pancréatite peut être une maladie grave et mettre la vie en danger. Cessez de prendre VICTOZA® et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous remarquez l'un des effets secondaires graves suivants : une douleur abdominale (dans la région du ventre) persistante et intense qui pourrait s'étendre au dos, ainsi que des nausées et des vomissements, car ils peuvent indiquer une inflammation du pancréas (pancréatite).		√
Très rare	Tumeur thyroïdienne/présence d'une masse dans le cou, difficulté à avaler ou à respirer ou enrouement persistant		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez un effet inattendu lors de la prise de VICTOZA®, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur 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 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Comment conserver VICTOZA[®]

Gardez hors de portée et de vue des enfants.

Ne prenez pas VICTOZA[®] après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

- Avant de commencer à utiliser VICTOZA[®], conservez-le au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), loin du compartiment du congélateur. Ne le faites pas congeler.
- Une fois que VICTOZA[®] a été utilisé, vous pouvez le conserver pendant un mois à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- N'utilisez pas VICTOZA[®] s'il a été congelé.
- N'utilisez pas VICTOZA[®] s'il n'est pas limpide et incolore.
- Retirez toujours l'aiguille après chaque injection, puis rangez votre stylo VICTOZA[®] sans qu'une aiguille y soit fixée. Cela préviendra contamination, infection et fuite et vous assurera également que la dose injectée est exacte.
- Lorsque vous ne l'utilisez pas, laissez toujours le capuchon sur votre stylo. Cela protégera le médicament de la lumière.
- N'exposez pas VICTOZA[®] à une chaleur excessive ni à la lumière du soleil.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de VICTOZA®

On peut obtenir le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.novonordisk.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Novo Nordisk Canada Inc., au 1-800-465-4334.

Ce feuillet d'information a été préparé par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 17 novembre 2017

© 2017

Novo Nordisk Canada Inc.

VICTOZA®, **Levemir®**, **NovoFine®** et **NovoTwist®** sont des marques de commerce de Novo Nordisk A/S utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

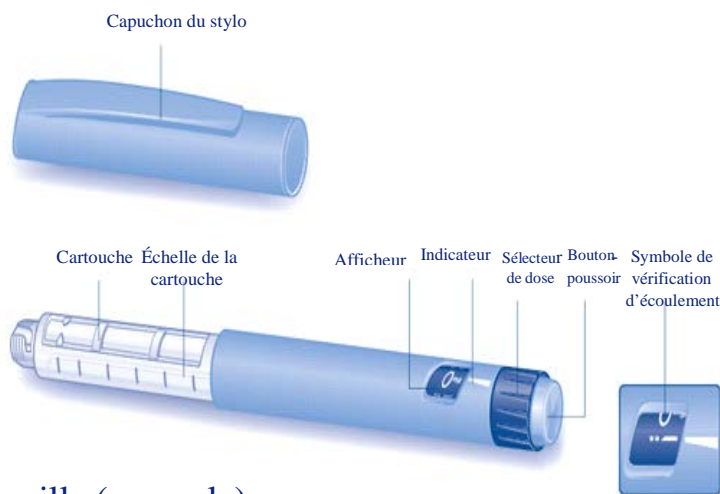
Mode d'emploi du stylo VICTOZA® (liraglutide)

Veillez lire attentivement les instructions suivantes avant d'utiliser votre stylo VICTOZA®.

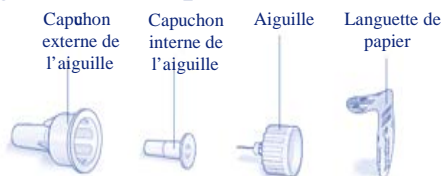
Votre stylo VICTOZA® contient 18 mg de liraglutide. Vous pouvez sélectionner des doses de 0,6 mg, de 1,2 mg ou de 1,8 mg. Le stylo VICTOZA® est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine® d'une longueur maximale de 8 mm et d'un calibre aussi petit que 32G.

Ne prêtez votre stylo VICTOZA® à personne, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne (y compris un membre de votre famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

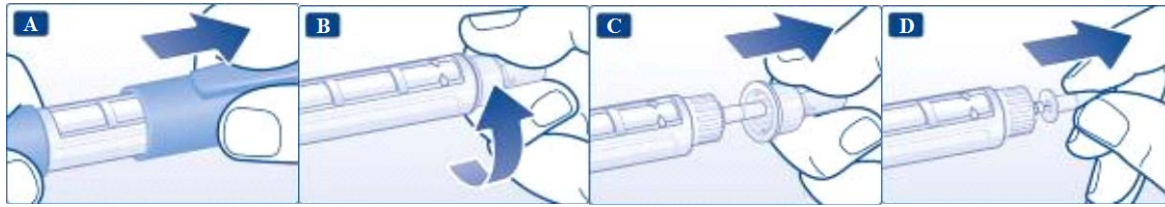
Stylo VICTOZA®



Aiguille (exemple)



Préparation du stylo VICTOZA®



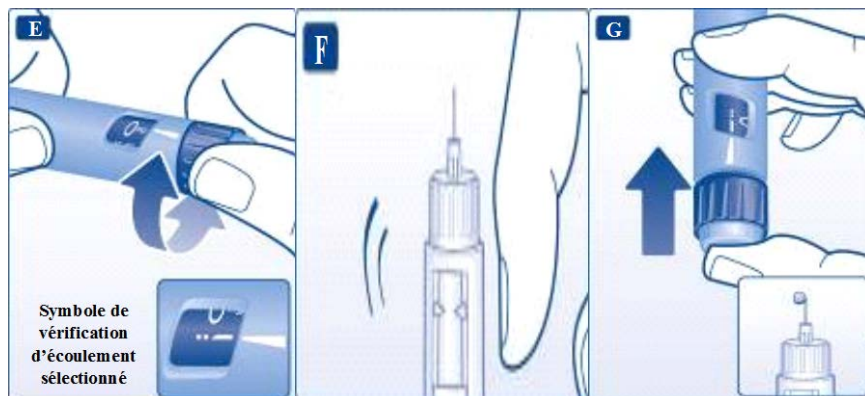
Vérifiez le nom et l'étiquette de couleur de votre stylo pour vous assurer qu'il contient du liraglutide. Utiliser le mauvais médicament pourrait être très dangereux pour votre santé.

- A. Retirez le capuchon du stylo.
- B. Enlevez la languette en papier d'une nouvelle aiguille jetable. Vissez directement et solidement l'aiguille sur votre stylo.
- C. Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.
- D. Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.

- ⚠ **Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection. Cette mesure de précaution réduit le risque de** contamination, d'infection, de fuite de liraglutide, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne.
- ⚠ Ne courbez pas l'aiguille et ne l'endommagez pas.
- ⚠ Ne remettez pas le capuchon interne de l'aiguille après l'avoir enlevé. Vous réduirez ainsi le risque de vous blesser avec l'aiguille.

Vérifiez l'écoulement du liraglutide avec un stylo neuf.

Avant de faire la première injection avec un stylo neuf, vérifiez toujours l'écoulement du liraglutide comme suit. Si vous avez déjà utilisé votre stylo, passez à l'étape H : « Sélection de la dose ».



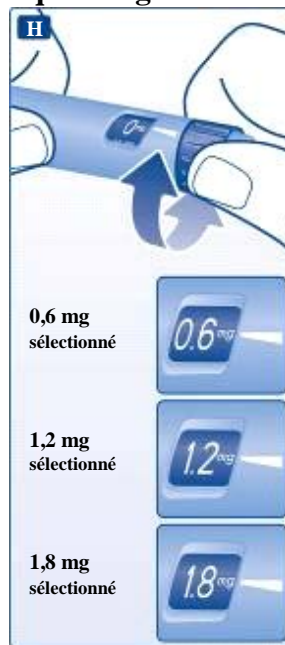
- E. Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le symbole de vérification de l'écoulement soit aligné avec l'indicateur.
- F. Tenez le stylo en position verticale, aiguille pointée vers le haut. Tapotez doucement la cartouche avec votre doigt pour faire remonter les bulles d'air vers le haut.

G. Maintenez l'aiguille pointée vers le haut et appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que l'afficheur indique 0 mg. Une goutte de liraglutide devrait apparaître à la pointe de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît, répétez les étapes **E** à **G** jusqu'à quatre fois. Si aucune goutte de liraglutide n'apparaît après quatre fois, changez l'aiguille et répétez les étapes **E** à **G** encore une fois. Si vous ne voyez toujours pas une goutte de liraglutide, n'utilisez pas le stylo. Cela signifie qu'il est défectueux et que vous devez en utiliser un nouveau.

⚠ Si vous avez échappé votre stylo sur une surface dure ou que vous soupçonnez une anomalie, mettez une nouvelle aiguille jetable et vérifiez l'écoulement avant de procéder à une injection.

Sélection de la dose

Vérifiez d'abord que l'afficheur indique 0 mg.



H. Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur indique la dose voulue (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg).

Si vous avez sélectionné une mauvaise dose par erreur, il suffit de tourner le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre jusqu'à ce que la bonne dose soit indiquée. Lorsque vous tournez le sélecteur de dose vers l'arrière, veillez à ne pas enfoncer le bouton-poussoir, car du liraglutide pourrait s'échapper.

Si le sélecteur de dose s'arrête avant que l'afficheur indique la dose voulue, il ne reste pas suffisamment de liraglutide pour une dose complète. Vous pouvez alors :

Diviser votre dose en deux injections :

Tournez le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre jusqu'à ce que l'afficheur indique 0,6 mg ou 1,2 mg. Procédez à l'injection. Préparez un nouveau stylo et injectez le reste de la dose afin de la compléter.

Vous pouvez diviser votre dose entre le stylo que vous utilisez actuellement et un nouveau stylo uniquement si vous avez reçu une formation ou des conseils de la part de votre professionnel de la santé. Utilisez une calculatrice pour déterminer les doses. Si vous ne divisez pas la dose correctement, vous risquez d'injecter une quantité de liraglutide trop élevée ou trop faible.

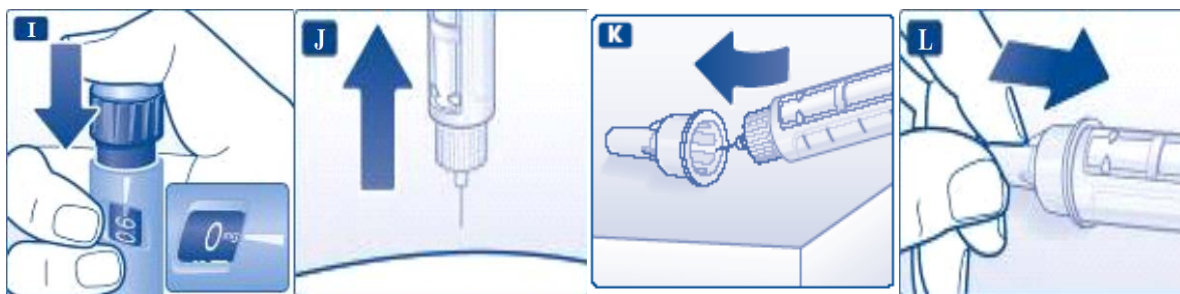
Ou injecter la dose complète avec un nouveau stylo :

Si le sélecteur de dose s'arrête avant que l'indicateur soit aligné avec 0,6 mg, préparez un nouveau stylo et procédez à l'injection de la dose complète avec le nouveau stylo.

- ⚠ Le sélecteur de dose émet des clics lorsque vous le tournez. Vous ne devez pas utiliser ces clics pour sélectionner la quantité de liraglutide à injecter.
- ⚠ N'utilisez pas l'échelle de la cartouche pour mesurer la quantité de liraglutide à injecter, car elle n'est pas assez précise.
- ⚠ Ne tentez pas de sélectionner d'autres doses que 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg. Les chiffres de l'afficheur doivent s'aligner exactement avec l'indicateur pour que la dose soit correcte.

Administration de la dose

Insérez l'aiguille dans votre peau en utilisant la technique d'injection montrée par votre médecin ou le personnel infirmier. Suivez ensuite les instructions ci-dessous :



- I.** Appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que l'indicateur soit aligné avec 0 mg. Veillez à ne pas toucher l'afficheur avec vos autres doigts ou à appuyer sur le côté du sélecteur de dose lors de l'injection, sinon l'injection pourrait être bloquée. Gardez le bouton-poussoir enfoncé et laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins six secondes. Vous vous assurez ainsi de recevoir toute la dose.
 - J.** Retirez l'aiguille.
À ce moment, vous verrez peut-être une goutte de liraglutide apparaître à la pointe de l'aiguille.
Cette situation est normale et n'a aucun effet sur la dose que vous venez de recevoir.
 - K.** Guidez la pointe de l'aiguille dans le capuchon externe sans y toucher.
 - L.** Une fois l'aiguille recouverte, poussez doucement le capuchon externe sur le stylo, puis dévissez l'aiguille. Jetez l'aiguille de façon sécuritaire, puis remettez le capuchon du stylo en place. Lorsque le stylo est vide, jetez-le de façon sécuritaire sans qu'une aiguille y soit fixée. Veuillez jeter le stylo et l'aiguille conformément aux exigences locales.
- ⚠ Retirez toujours l'aiguille après chaque injection, puis rangez votre stylo VICTOZA[®] sans qu'une aiguille y soit fixée.

- ⚠ Cela préviendra toute contamination, infection ou fuite de liraglutide et vous assurera également que la dose injectée est exacte.
- ⚠ Les aidants doivent manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin, afin d'éviter de se blesser.

Entretien du stylo VICTOZA®

Votre stylo VICTOZA® est précis et son utilisation est sécuritaire. Vous devez toutefois en prendre soin :

- N'essayez pas de réparer ou de démonter votre stylo.
- Protégez votre stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.
- Nettoyez le stylo à l'aide d'un chiffon imbibé d'un détergent doux. N'essayez pas de laver le stylo, de le submerger ou de le lubrifier, car cela pourrait l'endommager.

⚠ **Information importante**

- Ne prêtez votre stylo VICTOZA® à personne.
Gardez votre stylo VICTOZA® hors de la portée de quiconque, surtout des enfants.