Monographie de produit

Avec renseignements destinés aux patient·e·s

Pr**VICTOZA**®

liraglutide injectable

Solution pour injection sous-cutanée dans un stylo prérempli

Produit par la technologie de l'ADN recombinant dans *Saccharomyces cerevisiae*

6 mg/mL

Solution injectable dans un stylo prérempli

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

Novo Nordisk Canada Inc.
101-2476, Argentia Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6M1

Date d'approbation :
21 août 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 296481

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Considérations périopératoires	2025-08

Table des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4

2 Contre-indications 5

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Dose recommandée et modification posologique 6
4.4 Administration 7
4.5 Dose oubliée 7

5 Surdose 7

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 7

7 Mises en garde et précautions 8
Considérations périopératoires 11
7.1 Populations particulières 12
7.1.1 Grossesse 12
7.1.2 Allaitement 12
7.1.3 Enfants 12
7.1.4 Personnes âgées 12

8 Effets indésirables 12
8.1 Aperçu des effets indésirables 12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants 29
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 29
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 30

9 Interactions médicamenteuses 30
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 30
9.4 Interactions médicament-médicament 30
9.5 Interactions médicament-aliment 33
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 33

10 Pharmacologie clinique 33
10.1 Mode d'action 33
10.2 Pharmacodynamie 34
10.3 Pharmacocinétique 38

11 Conservation, stabilité et mise au rebut 39
12 Particularités de manipulation du produit 39
Partie 2 : Renseignements scientifiques 41
13 Renseignements pharmaceutiques 41
14 Études cliniques 41
14.1 Études cliniques par indication 41
Résultats des études 44
16 Toxicologie non clinique 56
Renseignements destinés aux patient·e·s 61

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

VICTOZA® est indiqué pour une administration uniquotidienne dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique, en association avec :

- un régime alimentaire et de 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 un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et un iSGLT2 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 14 ÉTUDES 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 de l'exercice et à un traitement de référence pour réduire l'incidence des décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie (voir 14 ÉTUDES 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 traitement du diabète de type 1 (auparavant appelé diabète insulinodépendant ou DID).

1.1 Enfants

Enfants (≥ 10 ans) : chez les adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus atteints de diabète de type 2, VICTOZA® est indiqué comme traitement d'appoint à la metformine, avec ou sans insuline basale, quand un régime alimentaire et de l'exercice plus la dose maximale tolérée de metformine n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : au cours des essais cliniques, aucune différence globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité entre les sujets âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez les personnes âgées ne peut être exclue (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables, Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Événements indésirables gastro-intestinaux; et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées).

2 Contre-indications

- Le liraglutide est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au liraglutide ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Le liraglutide 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.
- Le liraglutide est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

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 de façon proportionnelle à la dose et à la durée du traitement, à des expositions cliniquement pertinentes, chez des rats et des souris des deux sexes (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). On ignore si VICTOZA® peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT), chez l'humain, car les études cliniques et 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. En raison des résultats observés chez les rongeurs, on a effectué une surveillance du taux sérique de calcitonine ou une échographie thyroïdienne dans le cadre des essais cliniques. Par contre, cette surveillance pourrait avoir augmenté le nombre d'interventions chirurgicales inutiles à la thyroïde. On ignore si la surveillance du taux sérique de calcitonine ou une échographie thyroïdienne réduira le risque de tumeur des cellules C de la thyroïde chez l'humain. On doit informer les patients du risque de tumeurs de la thyroïde et les renseigner sur leurs symptômes (**voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

4 Posologie et administration

4.1 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 de 0,6 mg 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 clinique 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 une maîtrise optimale 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 d'association par la metformine et une sulfonylurée. Durant les essais cliniques, les médecins étaient invités à envisager, selon leur jugement, de diminuer la dose de la sulfonylurée afin de minimiser le risque d'hypoglycémie inacceptable.

VICTOZA® peut être ajouté à un traitement d'association par la metformine et un iSGLT2. Le traitement par la metformine et l'iSGLT2 peut être poursuivi à la même dose, selon le jugement du médecin.

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

Chez les enfants et les adolescents âgés de 10 ans ou plus
VICTOZA® peut être ajouté à un traitement existant par la metformine avec ou sans insuline basale. Le traitement par la metformine peut être poursuivi à la même dose, selon le jugement du médecin. La dose actuelle d'insuline basale doit être diminuée, selon le jugement du médecin (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Insuffisance rénale : aucune modification 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). L'expérience clinique avec VICTOZA® est très limitée ou inexistante chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale; l'utilisation de VICTOZA® chez ces patients n'est pas recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

Au début de l'essai LEADER (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES), 3 907 (41,8 %) patients présentaient une insuffisance rénale légère (DFGe entre 60 et 90 mL/min/1,73 m^2), 1 934 (20,7 %) patients présentaient une insuffisance rénale modérée (DFGe entre 30 et 60 mL/min/1,73 m^2) et 224 (2,4 %) patients présentaient une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2). Dans l'ensemble, aucune différence sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée chez ces patients comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale.

Insuffisance hépatique : l'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave. Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

Personnes âgées (> 65 ans) : au total, 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 n'a été observée sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez les personnes âgées ne peut 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. Aucune différence globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes (voir 7 Mises en garde et précautionsMISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; 8 Effets indésirablesEFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Événements indésirables gastro-intestinaux; et Pharmacologie clinique, Populations et états pathologiques particuliers).

Enfants (≥ 10 ans) : 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 de 0,6 mg 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 peut être augmentée à 1,2 mg une fois par jour si une meilleure maîtrise de la glycémie est nécessaire. Selon la réponse clinique au traitement et après au moins une semaine, la dose peut être augmentée à 1,8 mg une fois par jour si une meilleure maîtrise de la glycémie est nécessaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

On ne dispose d'aucune donnée chez les enfants de moins de 10 ans.

4.4 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. Il faut toujours assurer la rotation des points d'injection dans une même région pour réduire le risque d'amyloïdose cutanée (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Le point d'injection et le moment de l'administration peuvent être modifiés au besoin sans ajuster la dose.

4.5 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.

5 Surdose

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 celle recommandée. Tous les patients se sont rétablis sans complication. Les patients ont signalé des nausées, des vomissements et des diarrhées graves. Une hypoglycémie grave a été signalée.

En cas de surdosage, un traitement de soutien approprié, adapté aux signes cliniques et aux symptômes du patient, doit être instauré. Il convient de surveiller les signes cliniques de déshydratation et la glycémie chez le patient.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution injectable, 6 mg/mL	Eau pour injection, phénol, phosphate disodique dihydraté et propylène glycol.

VICTOZA® est offert sous forme de stylo prérempli jetable, qui consiste en un stylo injecteur et une cartouche (3 mL).

La cartouche, faite de verre (de type 1), comprend un bouchon en bromobutyle en forme de piston et se ferme par un bouchon en bromobutyle/polyisoprène. Le stylo 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.

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).

Formats offerts :
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).

7 Mises en garde et précautions

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 intraveineuse ou intramusculaire.

Chez les enfants et les adolescents atteints de diabète de type 2, l'administration concomitante de VICTOZA® et d'insuline prandiale n'a pas été étudiée.

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.

Cancérogenèse et génotoxicité

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde
Le liraglutide cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes ou carcinomes) de façon proportionnelle à la dose et à la durée du traitement, à des expositions cliniquement pertinentes, chez des rats et des souris des deux sexes (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). 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 non cliniques n'ont pas permis de confirmer la pertinence pour l'humain de ces tumeurs induites par le liraglutide chez les rongeurs.

Durant les essais cliniques, on a signalé des cas d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). 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.

On doit informer les patients du risque de carcinome médullaire de la thyroïde et des symptômes

des tumeurs de la thyroïde (p. ex., présence d'une masse dans le cou, dysphagie, dyspnée ou enrouement persistant).

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. La pertinence clinique de la surveillance régulière du taux sérique de calcitonine n'a pas été établie.

Cardiovasculaire
Patients ayant récemment présenté un IM ou un AVC, ou présentant une insuffisance cardiaque congestive grave :
Dans le cadre des essais cliniques sur VICTOZA®, les patients ayant présenté un infarctus du myocarde aigu ou un AVC dans les deux semaines suivant l'inscription à l'essai et ceux ayant présenté une insuffisance cardiaque congestive grave (classe IV selon la NYHA) n'ont pas été évalués. Par conséquent, VICTOZA® doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Augmentation de la fréquence cardiaque
Une augmentation moyenne sur 24 heures de 7 à 8 bpm a été constatée dans le cadre d'un essai clinique sur VICTOZA® mené chez des volontaires en bonne santé qui se sont prêtés à des ECG en série (voir Pharmacologie clinique, Électrophysiologie cardiaque). Lors d'essais cliniques à long terme sur VICTOZA®, on a observé une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints de diabète, y compris les patients présentant un risque élevé établi de maladie cardiovasculaire dans l'essai LEADER. Dans l'ensemble des essais cliniques de phase IIIa menés chez des patients atteints de diabète, l'incidence globale des cas de tachyarythmie (critère d'évaluation combiné) observée avec VICTOZA® était supérieure à celle observée avec le placebo (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Cardiovasculaire).

Allongement de l'intervalle PR
Un allongement de l'intervalle PR moyen allant jusqu'à 10 ms a été signalé chez des volontaires en bonne santé recevant VICTOZA® dans le cadre d'un essai clinique (voir Pharmacologie clinique, Électrophysiologie cardiaque). L'incidence des blocs auriculo-ventriculaires (AV) du premier degré était plus élevée chez les volontaires en bonne santé et les patients atteints de diabète recevant VICTOZA® par rapport à ceux recevant un placebo (voir Pharmacologie clinique, Électrophysiologie cardiaque; et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Cardiovasculaire). La signification clinique de ces variations n'est pas entièrement connue. Toutefois, en raison de l'expérience clinique limitée chez les patients présentant des anomalies préexistantes du système de conduction (p. ex., bloc AV du premier degré marqué ou bloc AV du deuxième ou troisième degré) et des troubles du rythme cardiaque (p. ex., tachyarythmie), on doit faire preuve de prudence chez ces patients (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il n'y a eu aucune étude évaluant les effets sur la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines. 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. Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines si vous vous sentez étourdi.

Endocrinien/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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Hypoglycémie). On peut réduire le risque

d'hypoglycémie en diminuant la dose de la sulfonylurée ou d'insuline (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Hypoglycémie; et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques). 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.

Chez les patients pédiatriques âgés de 10 ans ou plus, le risque d'hypoglycémie était plus élevé avec VICTOZA® en association avec la metformine, avec ou sans insuline basale.

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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables et Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Événements indésirables gastro-intestinaux). L'innocuité de VICTOZA® n'a pas été étudiée chez des sujets atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin ou de gastroparésie diabétique. VICTOZA® ne doit pas être administré à ces patients.

Des événements de retard de la vidange gastrique, d'occlusion intestinale et d'iléus ont été signalés dans la base de données de pharmacovigilance (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Hépatique/biliaire/pancréatique
Insuffisance hépatique
L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Pancréatite). Après l'instauration d'un traitement par VICTOZA® et après toute augmentation de la dose, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes et de symptômes de pancréatite (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 chez 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 en prenant VICTOZA®.

Trouble aigu de la vésicule biliaire
Dans l'essai LEADER, 3,1 % des patients sous VICTOZA® ont signalé un trouble aigu de la vésicule biliaire, comme une cholélithiase ou une cholécystite, par rapport à 1,9 % des patients sous placebo. Une hospitalisation ou une cholécystectomie était nécessaire dans la plupart des cas. Si on soupçonne une cholélithiase, il est recommandé de procéder à un examen de la vésicule biliaire et à un suivi clinique approprié.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de réactions d'hypersensibilité graves (p. ex., réactions anaphylactiques et œdème de Quincke) 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 2 CONTRE-INDICATIONS).

Des cas d'œdème de Quincke ont été également signalés avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1. La prudence est de mise chez un patient ayant des antécédents d'œdème de Quincke avec l'utilisation d'un autre agoniste des récepteurs du GLP-1, car on ne sait pas si la prise de VICTOZA® le prédisposera à un œdème de Quincke.

Surveillance et tests de laboratoire

Il n'est pas nécessaire d'effectuer une autosurveillance régulière de 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 la sulfonylurée ou d'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Chez les adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus, en raison du risque accru d'hypoglycémie chez les patients pédiatriques atteints de diabète de type 2, une surveillance supplémentaire de la glycémie est recommandée pour réduire le risque d'hypoglycémie, en particulier l'hypoglycémie asymptomatique, lorsque VICTOZA® est ajouté à la metformine avec ou sans insuline basale au départ.

Les patients doivent être informés du fait qu'il convient de surveiller la réponse à tout traitement antidiabétique à l'aide de mesures périodiques du taux d'A1c, dans le but de rapprocher ce taux de la normale. Le taux d'A1c est particulièrement utile pour évaluer la maîtrise à long terme de la glycémie.

Considérations périopératoires

Aspiration associée à une anesthésie générale ou à une sédation

VICTOZA® retarde la vidange gastrique. Chez des patients recevant des agonistes du récepteur du GLP-1, des cas d'aspiration pulmonaire ont été signalés lorsque ces patients étaient sous anesthésie générale ou sédation. Il convient d'en tenir compte avant de procéder à de telles interventions.

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 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Certains de ces cas ont été signalés chez des patients ne présentant pas de maladie rénale sous-jacente connue.

Les patients traités par VICTOZA® doivent être informés du risque possible de déshydratation liée aux effets secondaires gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter la déplétion hydrique. Des cas d'insuffisance rénale ont été signalés, habituellement en association avec des nausées, des vomissements, une diarrhée ou une déshydratation, ayant parfois nécessité une hémodialyse. La prudence est de mise chez les patients déshydratés (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Maladie thyroïdienne
Des événements indésirables touchant la thyroïde, comme un goitre, ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques, en particulier chez les patients atteints d'une maladie thyroïdienne préexistante. Par conséquent, VICTOZA® doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

VICTOZA® ne doit pas être administré durant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Si une patiente souhaite devenir enceinte ou si elle devient enceinte, le traitement par le liraglutide doit être interrompu.

7.1.2 Allaitement

On ignore si VICTOZA® est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Chez des animaux qui allaitaient, VICTOZA® était excrété sous forme inchangée dans le lait. Vu que de nombreux médicaments passent dans le lait humain et en raison du potentiel tumorigène du liraglutide observé dans les études chez les animaux, les femmes qui allaitent doivent interrompre le traitement par VICTOZA® (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.3 Enfants

Enfants (≥ 10 ans) : VICTOZA® peut être utilisé comme traitement d'appoint à la metformine avec ou sans insuline basale chez les adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus. Le risque d'hypoglycémie est plus élevé chez les patients pédiatriques âgés de 10 ans ou plus en association avec la metformine avec ou sans insuline basale. L'innocuité et l'efficacité de VICTOZA® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 10 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : lors des essais cliniques portant sur la maîtrise de la glycémie, on comptait au total 797 (20 %) patients âgés de 65 ans ou plus, dont 113 (2,8 %) âgés de 75 ans ou plus, dans le groupe de traitement par VICTOZA®. Aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez les personnes âgées ne peut être exclue (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Événements indésirables gastro-intestinaux et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées [> 65 ans]).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans des essais sur la maîtrise 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 prémélangée.

Dans le cadre des essais sur la maîtrise de la glycémie 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 à l'étude ont présenté des événements indésirables graves (5,7 % et 5,6 %, respectivement); il s'agissait le plus souvent de troubles cardiaques (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Cardiovasculaire). La fréquence d'abandon du traitement en raison d'événements indésirables était plus élevée avec VICTOZA® (7,8 %) qu'avec les traitements de comparaison (3,4 %). La différence était liée aux arrêts de traitement attribuables à 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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés à un médicament et pour en estimer la fréquence.

Le **Tableau 1** présente la liste des événements indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence ≥ 1 % pendant deux essais cliniques (1572 et 1697) d'une durée de 26 semaines évaluant le traitement d'association par VICTOZA®, peu importe le lien de causalité établi par l'investigateur. Ces deux essais cliniques contrôlés de 26 semaines portant sur VICTOZA® comprenaient l'essai LEAD™ 2 (1572), qui évaluait le traitement d'association par VICTOZA® et la metformine, et l'essai LEAD™ 5 (1697), qui évaluait le traitement par VICTOZA® en association avec la metformine et une sulfonylurée (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Tableau 1 Événements indésirables survenus en cours de traitement lors de deux essais de 26 semaines (1572 et 1697) sur le traitement d'association

	Essai 1572 (LEAD™ 2)					Essai 1697 (LEAD™ 5)		
	VICTOZA® 0,6 mg + metformine	VICTOZA® 1,2 mg + metformine	VICTOZA® 1,8 mg + metformine	Placebo + metformine	Comparateur actif (metformine + glimépiride)	VICTOZA® 1,8 mg + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Comparateur actif (insuline glargine + metformine + glimépiride)
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Série d'analyses de l'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)
Mal des transports	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)
Artériosclérose rétinienne	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blessures, 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)
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 abdominale supérieure	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)
Distension abdominale	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	0 (0,0)	4 (1,7)	3 (1,3)	1 (0,9)	1 (0,4)
Malaise épigastrique	2 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux	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 pathologique	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'administration								
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)

	Essai 1572 (LEAD™ 2)					Essai 1697 (LEAD™ 5)		
	VICTOZA® 0,6 mg + metformine	**VICTOZA® 1,2 mg + metformine**	**VICTOZA® 1,8 mg + metformine**	**Placebo + metformine**	**Comparateur actif (metformine + glimépiride)**	**VICTOZA® 1,8 mg + metformine + glimépiride**	**Placebo + metformine + glimépiride**	**Comparateur actif (insuline glargine + metformine + glimépiride)**
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
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)
Infections 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 albumine/créatinine dans l'urine	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 tension 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 musculosquelettiques et des tissus conjonctifs								
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								

	Essai 1572 (LEAD™ 2)					Essai 1697 (LEAD™ 5)		
	VICTOZA® 0,6 mg + metformine	**VICTOZA® 1,2 mg + metformine**	**VICTOZA® 1,8 mg + metformine**	**Placebo + metformine**	**Comparateur actif (metformine + glimépiride)**	**VICTOZA® 1,8 mg + metformine + glimépiride**	**Placebo + metformine + glimépiride**	**Comparateur actif (insuline glargine + metformine + glimépiride)**
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
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)
Sciatique	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								
Douleur pharyngolaryngée	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 événements indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence ≥ 1 % pendant l'essai NN2211-1860 d'une durée de 26 semaines, peu importe le lien de causalité établi par l'investigateur. Dans cet essai clinique contrôlé sur VICTOZA®, chaque médicament à l'étude s'ajoutait à la metformine (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Tableau 2 Événements indésirables survenus en cours de traitement durant l'essai 1860

	VICTOZA® 1,2 mg + metformine n = 221	VICTOZA® 1,8 mg + metformine n = 218	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 219
Classe de systèmes d'organes 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)
Distension abdominale	2 (0,9)	4 (1,8)	1 (0,5)
Douleur abdominale supérieure	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 urinaire	4 (1,8)	1 (0,5)	2 (0,9)
Infection des voies respiratoires inférieures	0 (0,0)	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 (0,0)	3 (1,4)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs			
Dorsalgie	8 (3,6)	8 (3,7)	10 (4,6)
Spasmes musculaires	3 (1,4)	4 (1,8)	0 (0,0)
Myalgie	0 (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 (0,0)
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Fatigue	7 (3,2)	9 (4,1)	1 (0,5)
Hématome au point d'injection	5 (2,3)	6 (2,8)	0 (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 (0,0)	1 (0,5)	3 (1,4)
Hyperlipidémie	0 (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 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Douleurs oropharyngées	1 (0,5)	5 (2,3)	3 (1,4)

	VICTOZA® 1,2 mg + metformine n = 221	VICTOZA® 1,8 mg + metformine n = 218	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 219
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Toux	4 (1,8)	2 (0,9)	3 (1,4)
Congestion nasale	0 (0,0)	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 (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 événements indésirables survenus 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 le lien de causalité établi par l'investigateur. Dans cet essai clinique contrôlé (NN2211-1842), VICTOZA® 1,8 mg s'employait avec l'insuline détémir (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Tableau 3 Événements indésirables survenus en cours de traitement (à une fréquence ≥ 1 %) durant l'essai 1842 (phases principale et de prolongation)

	VICTOZA® 1,8 mg + metformine n = 159	Levemir® (insuline détémir) + VICTOZA® 1,8 mg n = 163	Sujets non randomisés n = 499
Classe de systèmes d'organes 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 urinaire	2 (1,3)	4 (2,5)	11 (2,2)
Infection des voies respiratoires inférieures	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
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)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	2 (1,3)	1 (0,6)	0 (0,0)
Sialoadénite	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Abcès dentaire	0 (0,0)	2 (1,2)	3 (0,6)
Infection virale	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,6)
Cystite	1 (0,6)	0 (0,0)	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)

	VICTOZA® 1,8 mg + metformine n = 159	Levemir® (insuline détémir) + VICTOZA® 1,8 mg n = 163	Sujets non randomisés n = 499
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Douleur abdominale supérieure	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	0 (0,0)	4 (2,5)	0 (0,0)
Odontalgie	1 (0,6)	4 (2,5)	8 (1,6)
Douleur abdominale	3 (1,9)	2 (1,2)	5 (1,0)
Distension abdominale	0 (0,0)	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)	0 (0,0)
Examens			
Hausse de la 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	0 (0,0)	3 (1,8)	1 (0,2)
Hausse de l'urée sanguine	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse de l'alanine aminotransférase	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,2)
Hausse de la calcitonine sanguine	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (1,2)
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
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	0 (0,0)	4 (2,5)	0 (0,0)
Pyrexie	2 (1,3)	3 (1,8)	0 (0,0)
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)
Lacérations cutanées	2 (1,3)	0 (0,0)	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	0 (0,0)	3 (1,8)	2 (0,4)
Eczéma	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,0)
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)	0 (0,0)	6 (1,2)
Épistaxis	2 (1,3)	0 (0,0)	3 (0,6)
Asthme	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Dysphonie	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)
Congestion nasale	1 (0,6)	2 (1,2)	0 (0,0)
Troubles musculosquelettiques et des tissus 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)

	VICTOZA® 1,8 mg + metformine n = 159	Levemir® (insuline détémir) + VICTOZA® 1,8 mg n = 163	Sujets non randomisés n = 499
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Myalgie	2 (1,3)	2 (1,2)	1 (0,2)
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	0 (0,0)	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			
Dysfonctionnement érectile	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,6)
Troubles cardiaques			
Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (0,4)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			
Otalgie	3 (1,9)	1 (0,6)	1 (0,2)
Acouphènes	2 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Troubles hépatobiliaires			
Stéatose hépatique	0 (0,0)	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 événements indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence > 5 %, peu importe le lien de causalité établi par l'investigateur, pendant un essai contrôlé par traitement actif administré en monothérapie d'une durée de 52 semaines (essai 1573; LEAD™ 3). La durée moyenne de l'exposition était de 289, 280 et 274 jours dans les groupes de traitement recevant VICTOZA® 1,8 mg, VICTOZA® 1,2 mg et le glimépiride 8 mg, respectivement (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

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

	Liraglutide 1,8 mg n = 246	Liraglutide 1,2 mg n = 251	Glimépiride n = 248
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
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'administration	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 urinaire	10 (4,1)	20 (8,0)	10 (4,0)

	Liraglutide 1,8 mg n = 246	Liraglutide 1,2 mg n = 251	Glimépiride n = 248
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
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 musculosquelettiques et des tissus conjonctifs Dorsalgie	46 (18,7) 11 (4,5)	48 (19,1) 14 (5,6)	38 (15,3) 11 (4,4)
Troubles du système nerveux Étourdissements Maux de tête	49 (19,9) 16 (6,5) 18 (7,3)	56 (22,3) 13 (5,2) 27 (10,8)	55 (22,2) 13 (5,2) 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 Hypertension	15 (6,1) 8 (3,3)	11 (4,4) 7 (2,8)	17 (6,9) 15 (6,0)

Tableau 5 Événements indésirables (survenus à une fréquence ≥ 1 %) par classe de systèmes d'organes et terme privilégié (essai LEADER EX2211-3748)

	Liraglutide n = 4 668 (%)	Placebo n = 4 672 (%)
Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	**n (%)**	**n (%)**
Troubles gastro-intestinaux Diarrhée Nausées Vomissements	 89 (1,9) 175 (3,7) 97 (2,1)	 31 (0,7) 44 (0,9) 24 (0,5)
Examens Hausse de la lipase	 47 (1,0)	 21 (0,4)
Troubles hépatobiliaires Cholécystite aiguë* Cholélithiase	 50 (1,1) 68 (1,5)	 32 (0,7) 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 (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes). Le taux de calcitonine, un marqueur biologique du cancer médullaire de la thyroïde, a été mesuré tout au long du programme de développement clinique. À la fin des essais portant sur la maîtrise de la glycémie, 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 entre les taux sériques moyens ajustés de calcitonine des groupes de traitement 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 signification clinique de ces résultats reste inconnue.

Cancer papillaire de la thyroïde : dans le cadre des essais cliniques terminés, le taux de carcinome papillaire de la thyroïde était de 1,5 (traitement avec le liraglutide) et de 0,5 (traitement sans liraglutide) par 1 000 années-sujets d'exposition. Les cancers papillaires (folliculaires) de la thyroïde étaient plus fréquents chez les sujets participant au programme de développement clinique sur le liraglutide que dans la population générale au Canada. Un nombre élevé de sujets participant au programme d'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 sujets atteints d'une maladie thyroïdienne préexistante, le taux de néoplasmes de la thyroïde dans les groupes recevant le liraglutide et chez ceux sous placebo était semblable, soit respectivement 28,8 et 29,3 cas par 1 000 années-sujets. 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 un goitre, ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques, en particulier chez les patients atteints d'une maladie thyroïdienne préexistante. Par conséquent, VICTOZA® doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Néoplasmes : au cours des essais cliniques à moyen et à long terme, 115 nouveaux néoplasmes ont été signalés en cours de traitement, et 45 d'entre eux étaient des néoplasmes malins. La proportion et le taux (valeurs entre parenthèses) de sujets ayant présenté un néoplasme malin ou bénin étaient de 1,8 % (26,9 cas par 1 000 années-sujets) pour le liraglutide, de 1,2 % (17,0 cas par 1 000 années-sujets) pour les comparateurs actifs et de 1,3 % (25,3 cas par 1 000 années-sujets) pour le placebo. La proportion et le taux de sujets ayant présenté un néoplasme malin étaient de 0,8 % (10,9 cas par 1 000 années-sujets) pour le liraglutide, de 0,5 % (7,2 cas par 1 000 années-sujets) pour les comparateurs actifs et de 0,3 % (6,3 cas par 1 000 années-sujets) pour le placebo.

Le néoplasme de la thyroïde était le type de néoplasme le plus fréquent. La proportion et le taux de patients ayant présenté un néoplasme bénin de la thyroïde étaient plus élevés chez les sujets recevant le liraglutide (1,1 % ou 16,0 cas par 1 000 années-sujets) que chez ceux recevant un comparateur actif (0,6 % ou 9,8 cas par 1 000 années-sujets) ou un placebo (1,0 % ou 19 cas par 1 000 années-sujets). En ce qui concerne les néoplasmes malins, qui sont plus pertinents sur le plan clinique, les types de cancer les plus observés chez tous les groupes de 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. La proportion de sujets atteints d'un cancer malin de la prostate, du sein ou du côlon ou d'un adénocarcinome rénal était similaire dans les groupes recevant le liraglutide et dans 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 un autre essai clinique de 52 semaines comparant les associations VICTOZA® + metformine et sitagliptine + metformine (essai NN2211-1860), si l'on tient compte de tous les événements indésirables de la catégorie « Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes) », 2 sujets (0,9 %) ont signalé 2 événements; 8 sujets (3,7 %), 9 événements et 2 sujets (0,9 %), 2 événements pour les groupes recevant 1,2 mg de liraglutide + metformine, 1,8 mg de liraglutide + metformine et l'association sitagliptine + metformine, respectivement. Parmi ceux-ci, 1 néoplasme malin (carcinome de l'épiglotte) a été signalé dans le groupe recevant 1,2 mg de liraglutide + metformine, 3 néoplasmes malins (cancer du sein, cancer du côlon et carcinome pancréatique) ont été signalés dans le groupe recevant 1,8 mg de liraglutide + metformine et 1 néoplasme malin (cancer rénal) a été signalé dans le groupe sous sitagliptine + metformine. Aucun cancer de la thyroïde n'a été observé.

Dans l'essai LEADER, les néoplasmes ont été évalués en fonction des événements confirmés par décision. L'incidence de l'ensemble des néoplasmes confirmés par un comité d'examen des événements (pour le liraglutide : 10,1 %, soit 3,3 événements par 100 années-patients d'observation; pour le placebo : 9,0 %, soit 3,0 événements par 100 années-patients d'observation), des néoplasmes bénins (pour le liraglutide : 3,6 %, soit 1,0 événement par 100 années-patients d'observation; pour le placebo : 3,1 %, 1,0 événement par 100 années-patients d'observation) et des

néoplasmes malins (pour le liraglutide : 6,3 %, soit 2,0 événements par 100 années-patients d'observation; pour le placebo : 6,0 %, soit 1,8 événement par 100 années-patients d'observation) étaient comparables dans tous les groupes de traitement.

Cardiovasculaire : dans l'ensemble des essais à moyen et à long terme (de phase IIIa – essai LEAD™), y compris dans les groupes de traitement en mode ouvert, le taux global de tachyarythmie (tous types confondus) était de 16,5 épisodes par 1 000 années-sujets (0,7 %) pour le liraglutide, de 6,1 épisodes par 1 000 années-sujets (0,2 %) pour le placebo et de 15,3 épisodes par 1 000 années-sujets (0,7 %) pour les comparateurs actifs. Le type de tachyarythmie le plus observé était les extrasystoles. Les taux réunis de fibrillation auriculaire, de flutter auriculaire, de tachycardie supraventriculaire et d'arythmie supraventriculaire étaient de 6,4 épisodes par 1 000 années-sujets avec le liraglutide et de 5,6 épisodes par 1 000 années-sujets avec les comparateurs actifs. Aucun épisode de ce type n'a été observé avec le placebo. Le taux d'événements indésirables de type tachyarythmie signalés comme des événements indésirables graves était de 2,7, de 0 et de 2,8 par 1 000 années-sujets respectivement dans les groupes recevant VICTOZA®, le placebo et les comparateurs actifs.

Dans l'ensemble des essais à long terme (de phase IIIa – essai LEAD™), le taux de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré était de 2,6 cas, de 0 cas et de 1,4 cas par 1 000 années-sujets dans les groupes recevant le liraglutide, le placebo et les comparateurs actifs, respectivement.

Pour ces essais, les investigateurs décidaient si les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire active connue d'importance clinique, comme un infarctus du myocarde dans les six derniers mois et/ou une insuffisance cardiaque, étaient exclus. Les patients ayant une hypertension non maîtrisée, traitée ou non (tension artérielle systolique de 180 mmHg et/ou diastolique de 100 mmHg) étaient également exclus de ces essais (voir également 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Cardiovasculaire, Patients ayant récemment présenté un IM ou un AVC, ou présentant une insuffisance cardiaque congestive grave; 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque et Médicaments qui allongent l'intervalle PR; Pharmacologie clinique, Électrophysiologie cardiaque).

Au cours de l'essai 1860, après 26 semaines, des événements 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 l'association sitagliptine + metformine, respectivement. Après 52 semaines, des événements indésirables de nature cardiaque étaient survenus chez 4,1 %, 1,8 % et 1,4 % des patients des groupes recevant 1,2 mg de liraglutide + metformine, 1,8 mg de liraglutide + metformine et l'association 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 à long terme sur VICTOZA®, dont l'essai LEADER. Dans cet essai, on n'a observé aucun effet indésirable à long terme d'importance clinique d'une augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'événements cardiovasculaires. Par ailleurs, la proportion de patients présentant des événements indésirables liés à des arythmies était comparable dans les groupes sous VICTOZA® et sous placebo.

Tension artérielle : lors de l'essai LEADER, on a observé une diminution de la tension artérielle systolique plus élevée chez les patients sous VICTOZA® comparativement à ceux recevant le placebo (-1,4 mmHg p/r à -0,2 mmHg; différence estimée entre les traitements [DET] : -1,20 mmHg [-1,92; -0,48]) après 36 mois. En revanche, la diminution de la tension artérielle diastolique était moins élevée chez les patients sous liraglutide comparativement à ceux recevant le placebo (-0,8 mmHg p/r à -1,4 mmHg, respectivement, DET : 0,59 [0,19; 0,99]).

Pancréatite : durant les essais cliniques sur VICTOZA®, il y a eu 13 cas de pancréatite chez les patients traités par VICTOZA® et 1 cas chez les patients recevant un comparateur (2,4 contre 0,5 cas par 1 000 années-sujets). 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 patient traité par VICTOZA® (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatite).

Dans l'essai LEADER, une pancréatite aiguë a été confirmée par décision chez 18 patients traités par VICTOZA® (1,1 cas par 1 000 années-patients d'observation) et chez 23 patients recevant le placebo (1,7 cas par 1 000 années-patients d'observation); dans les deux groupes, un traitement de référence était administré. 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. Dans le cadre de l'essai 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 épisode de pancréatite aiguë confirmée par décision (voir 7 Mises en garde et précautionsMISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatite).

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatite). Dans le cadre du programme d'essais cliniques, l'augmentation des taux sériques de lipase et d'amylase n'était pas un facteur prédictif de pancréatite. La signification clinique des taux élevés de lipase et d'amylase est inconnue.

Hypoglycémie : il y a eu de rares épisodes d'hypoglycémie grave durant les essais de phase IIIa à long terme (9 épisodes chez 8 sujets). Dans le cadre de l'essai clinique de phase IIIb comparant les associations VICTOZA® + metformine et sitagliptine + metformine (essai NN2211-1860), un épisode d'hypoglycémie grave a été signalé chez un patient traité par 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 graves sont survenus quand le liraglutide était administré en association avec le glimépiride. Ainsi, quand le liraglutide était employé avec une sulfonylurée ou une insuline, une augmentation du taux d'hypoglycémie était observée (voir 7 Mises en garde et précautionsMISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypoglycémie; et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Au cours de l'essai 1572 (LEAD™ 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/année-sujet dans les groupes recevant 0,6 mg de liraglutide, 1,2 mg de liraglutide, 1,8 mg de liraglutide, un placebo ou le glimépiride, chacun en association avec 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/année-sujet.

Au cours de l'essai 1697 (LEAD™ 5), le taux d'hypoglycémie mineure était respectivement de 1,16, de 0,95 et de 1,29 épisode/année-sujet dans les groupes recevant 1,8 mg de liraglutide, le placebo ou l'insuline glargine, chacun en association 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 uniquement dans le groupe sous liraglutide, 6 épisodes ayant été signalés par 5 sujets. Le taux d'hypoglycémie grave était respectivement de 0,06, de 0,00 et de 0,00 épisode/année-sujet et le taux d'hypoglycémie nocturne, de 0,16, de 0,19 et

de 0,23 épisode/année-sujet dans les groupes recevant 1,8 mg de liraglutide, le placebo ou 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/année-sujet dans les groupes recevant 1,2 mg de liraglutide, 1,8 mg de liraglutide ou 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 global d'hypoglycémie (tous types confondus) et d'hypoglycémie mineure était nettement plus élevé dans le groupe de traitement recevant le liraglutide 1,8 mg 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® 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 de traitement, soit respectivement de 0,23, de 0,03 et de 0,12 épisode/année-sujet dans le groupe recevant l'insuline détémir en association avec le liraglutide 1,8 mg et la metformine, dans le groupe recevant le liraglutide 1,8 mg et la metformine et chez les sujets non randomisés recevant 1,8 mg de liraglutide et la metformine. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie mineure était nettement plus élevée sur le plan statistique dans le groupe recevant l'insuline détémir en association avec le liraglutide 1,8 mg et la metformine que dans le groupe recevant le liraglutide 1,8 mg et la metformine (p = 0,0011), à l'exclusion d'un cas aberrant dans le groupe sous 1,8 mg de liraglutide et metformine chez un patient ayant des antécédents d'hypoglycémie fréquente.

Durant l'essai LEADER, des épisodes d'hypoglycémie grave et confirmée ont été observés principalement chez des sujets recevant au départ de l'insuline, une sulfonylurée (SU) ou des glinides, ou une association des deux (c.-à-d. 90 % des sujets présentant une hypoglycémie grave, dans n'importe quel groupe de traitement, recevaient de l'insuline et/ou une SU ou des glinides au départ). Les caractéristiques des épisodes d'hypoglycémie grave sont présentées dans le **Tableau 6** ci-dessous. La plupart des épisodes d'hypoglycémie ont été considérés comme des « épisodes symptomatiques ».

Tableau 6 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		
APO	17 341			17 282		
Épisodes d'hypoglycémie grave	114 (2,44)	17	1,0	153 (3,27)	25	1,4
Épisodes accompagnés de convulsions ou d'un coma	21 (0,4)	26	0,1	18 (0,4)	18	0,1
Épisodes symptomatiques	111 (2,4)	17	0,9	145 (3,1)	24	1,3
Épisodes associés à l'exercice	9 (0,2)	9	0,0	11 (0,2)	13	0,0
Inscrit comme un EIG	55 (1,2)	70	0,4	88 (1,9)	11	0,6

n : nombre de sujets; % : proportion de sujets; APO : année-patient d'observation; E : nombre d'épisodes; T : taux d'épisodes par 100 années-patients 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 : événement indésirable grave, SU : sulfonylurée. Événement indésirable grave selon la présentation de l'épisode d'hypoglycémie faite par l'investigateur.

Événements indésirables gastro-intestinaux : dans l'ensemble des essais cliniques à long terme,

des événements indésirables gastro-intestinaux ont été observés chez 41 % des patients traités par VICTOZA®. Ces événements étaient liés à la dose de VICTOZA®. Des événements 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 par VICTOZA®. Environ 13 % des patients traités par VICTOZA® et 2 % de ceux recevant l'un des comparateurs ont signalé 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**). Les événements indésirables gastro-intestinaux ont mené à l'arrêt du traitement chez 5,0 % des patients recevant VICTOZA® et chez 0,5 % des patients recevant 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 ayant signalé 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 ou 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 % dans les groupes recevant l'insuline détémir + 1,8 mg de liraglutide + metformine ou 1,8 mg de liraglutide + metformine, et chez les sujets non randomisés recevant 1,8 mg de liraglutide + metformine, respectivement. Pendant la période de traitement subséquente de 52 semaines, 2,5 %, 1,9 % et 3,6 % des patients ont signalé des nausées dans les groupes recevant l'insuline détémir + 1,8 mg de liraglutide + metformine ou 1,8 mg de liraglutide + metformine, et chez les sujets non randomisés recevant 1,8 mg de liraglutide + metformine, respectivement. Au total, 8,6 % (n = 85) des patients se sont retirés de l'essai en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux.

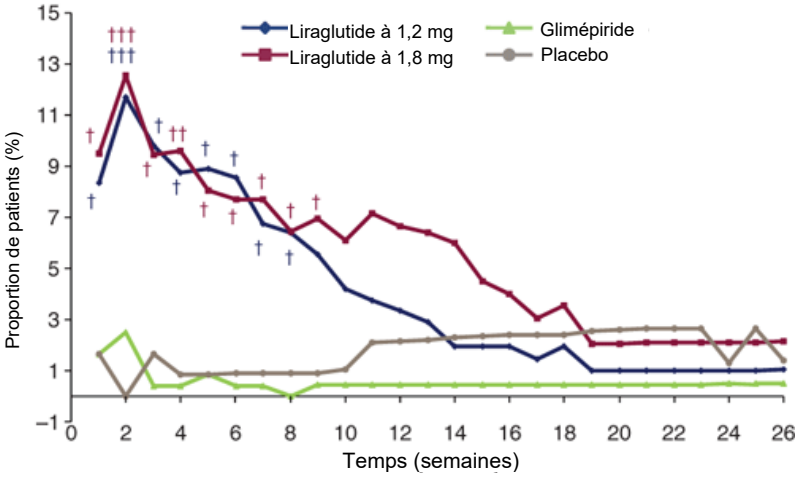


Figure 1 Proportion observée de patients ayant présenté des nausées au cours de l'essai LEAD™ 2. ††† *p* < 0,0001, †† *p* < 0,01, † *p* < 0,5 par rapport au placebo.

La fréquence des troubles gastro-intestinaux chez les sujets traités par VICTOZA® augmentait avec l'âge, en particulier chez les patients recevant 1,8 mg de VICTOZA® (voir également 1 INDICATIONSIndications, Personnes âgées [> 65 ans]; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Troubles gastro-intestinaux; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; Pharmacologie clinique, Pharmacodynamie, Vidange gastrique).

La fréquence des effets gastro-intestinaux pourrait augmenter chez 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) lorsqu'ils sont traités par le liraglutide.

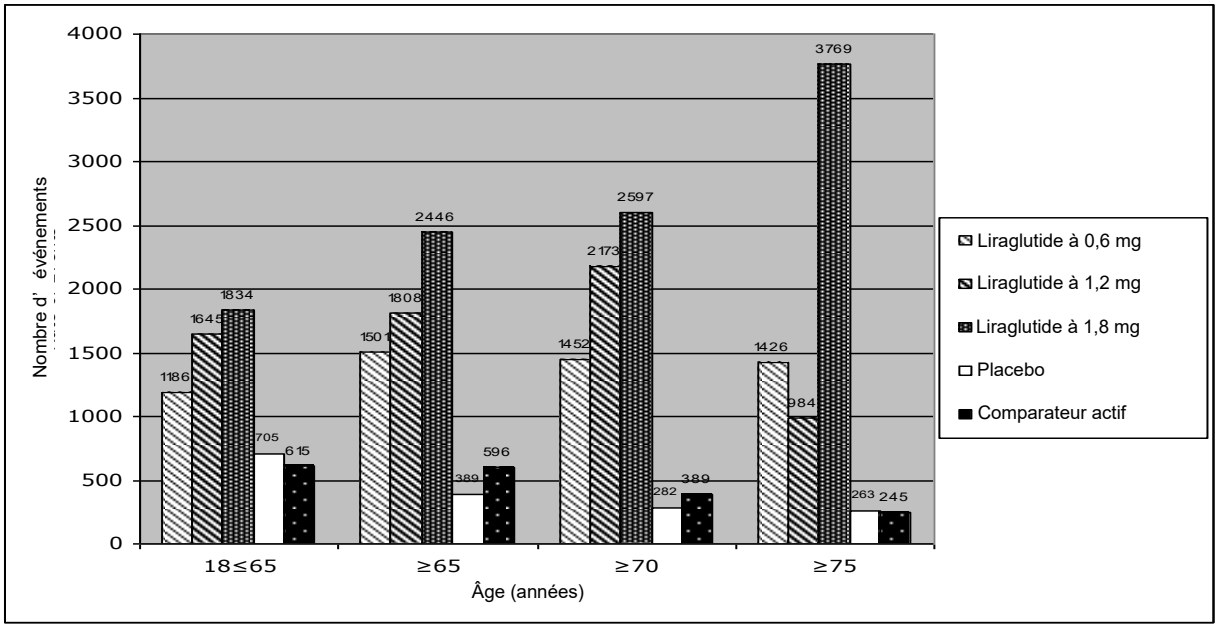


Figure 2 Nombre d'événements gastro-intestinaux selon le traitement et le groupe d'âge dans l'ensemble des essais cliniques à long terme – série d'analyses de l'innocuité

Cholélithiase et cholécystite : dans les essais contrôlés sur VICTOZA® évaluant la maîtrise de la glycémie, l'incidence des cas de cholélithiase était de 0,3 % chez les patients traités par VICTOZA® et chez les patients sous placebo. Quant à l'incidence des cas 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 des cas de cholélithiase était de 1,5 % (soit 3,9 cas par 1 000 années-patients d'observation) dans le groupe traité par VICTOZA® et de 1,1 % (soit 2,8 cas par 1 000 années-patients d'observation) dans le groupe sous placebo; dans les deux cas, les patients recevaient un traitement de référence. L'incidence des cas de cholécystite aiguë était de 1,1 % (soit 2,9 cas par 1 000 années-patients d'observation) chez les patients traités par VICTOZA® et de 0,7 % (soit 1,9 cas par 1 000 années-patients 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 fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, l'incidence des anticorps dirigés contre le liraglutide ne peut pas être comparée directement avec l'incidence 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, des analyses ont été réalisées chez 50 à 70 % des patients traités par VICTOZA® à la fin du traitement afin de déceler 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 avec un autre traitement 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'A1c 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'A1c diminuer pendant le traitement par VICTOZA®.

Lors de cinq essais cliniques à double insu sur VICTOZA® évaluant la maîtrise de la glycémie, des événements 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 recevant l'un des comparateurs. L'urticaire représentait environ la moitié de ces événements composites observés chez les patients traités par VICTOZA®. Les patients ayant produit des anticorps anti-liraglutide n'étaient donc pas plus susceptibles de présenter des événements indésirables liés à l'immunogénicité faisant partie des événements composites que ceux n'en ayant pas produit.

Lors de l'essai LEADER, des 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.

Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans traités par VICTOZA® (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, ELLIPSE™), des anticorps anti-liraglutide ont été détectés chez 1 (1,5 %) sujet à la semaine 26 et 5 (8,5 %) sujets à la semaine 53. Aucun des 5 sujets ne présentait d'anticorps croisés dirigés contre le GLP-1 naturel ou d'anticorps neutralisants.

Réactions au point d'injection : lors des essais contrôlés à long terme, des réactions au point d'injection ont été observées chez environ 2 % des patients traités par 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 années-sujets d'exposition) 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 les associations VICTOZA® + metformine et sitagliptine + metformine (essai NN2211-1860), des réactions au point d'injection ont été observées chez 3 % des patients recevant VICTOZA®. Ces réactions étaient le plus souvent des hématomes, des ecchymoses et des douleurs. Quant au taux de réactions au point d'injection, 10 cas ont été signalés chez 8 des 221 patients du groupe recevant 1,2 mg de liraglutide, et 13 cas 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 par VICTOZA® ont arrêté le traitement à cause de réactions au point d'injection. Aucun d'entre eux n'était séropositif pour des anticorps anti-liraglutide.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Chez les adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables, autres que les épisodes d'hypoglycémie mineure, étaient comparables à ceux observés dans la population adulte.

Le taux d'épisodes d'hypoglycémie mineure était plus élevé avec le liraglutide qu'avec le placebo. Aucun épisode d'hypoglycémie grave n'est survenu dans le groupe de traitement sous liraglutide.

Tableau 7 Épisodes d'hypoglycémie mineure chez des sujets pédiatriques dans le cadre de l'essai 3659 et chez des sujets adultes dans le cadre de l'essai 1842 au cours de la période de traitement de 52 semaines

Essai	Groupe de traitement	Épisodes d'hypoglycémie mineure	
		%	Taux
Essai 3659 Essai multicentrique, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles de 26 semaines, suivi d'une phase de prolongation ouverte de 26 semaines, chez des patients pédiatriques atteints de diabète de type 2 âgés de 10 ans ou plus	Liraglutide + metformine + insuline	40,0	1,24
	Placebo + metformine + insuline	13,3	0,52
	Liraglutide + metformine	14,8	0,17
	Placebo + metformine	5,1	0,09
Essai 1842 Essai multicentrique, multinational, randomisé, ouvert et à groupes parallèles d'une durée de 26 semaines, avec une phase de prolongation de 26 semaines, chez des patients adultes atteints de diabète de type 2	Insuline détémir + liraglutide 1,8 mg + metformine	-	0,23
	Liraglutide 1,8 mg + metformine	-	0,03
	Liraglutide 1,8 mg + metformine sans randomisation (pour la phase de prolongation de 26 semaines)	-	0,12

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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 musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : protrusion discale.
Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral et syncope.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, 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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables supplémentaires ci-dessous ont été signalés lors de l'utilisation de VICTOZA® après sa mise en marché. Comme ces événements ont été signalés de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

- Déshydratation résultant de nausées, de vomissements et d'une diarrhée.
- Augmentation de la créatinine sérique, insuffisance rénale aiguë ou aggravation de l'insuffisance rénale chronique, nécessitant parfois une hémodialyse.
- Œdème de Quincke et réactions anaphylactiques.
- Réactions allergiques : éruption cutanée et prurit.
- Pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique et nécrosante, parfois mortelle.
- Carcinome médullaire de la thyroïde.
- Troubles hépatobiliaires : élévations des taux d'enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, cholestase, hépatite.
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : amyloïdose cutanée.
- Troubles du système nerveux : dysgueusie, étourdissements.
- Gastro-intestinal : retard de la vidange gastrique, iléus (terme regroupant l'occlusion intestinale, l'iléus et l'occlusion de l'intestin grêle).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été mise en évidence avec VICTOZA®.

9.4 Interactions médicament-médicament

Évaluation *in vitro* des interactions médicament-médicament
VICTOZA® s'est révélé très peu susceptible de causer des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament associées au cytochrome P450 (CYP) et à la liaison 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, on a étudié l'effet du liraglutide sur l'absorption de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel administrés ensemble dans un contraceptif oral.

Le 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. Il faut faire preuve de prudence quand un médicament oral est administré avec VICTOZA®.

Aucune étude sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée chez les patients pédiatriques.

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de

l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 7 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Liraglutide	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	EC	Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition globale à l'acétaminophène après l'administration d'une dose unique de 1 000 mg. La C_{max} de l'acétaminophène a diminué de 31 % et le t_{max} médian a accusé un retard allant jusqu'à 15 minutes.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétaminophène.
Atorvastatine	EC	Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition globale à l'atorvastatine de façon cliniquement pertinente après l'administration d'une dose unique d'atorvastatine de 40 mg. La C_{max} de l'atorvastatine a diminué de 38 % et le t_{max} médian a été retardé de 1 à 3 heures avec le liraglutide.	Aucun ajustement posologique de l'atorvastatine n'est nécessaire lorsqu'elle est administrée avec le liraglutide.
Griséofulvine	EC	Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition globale à la griséofulvine après l'administration d'une dose unique de 500 mg de griséofulvine. La C_{max} de la griséofulvine a augmenté de 37 %, tandis que le t_{max} médian est resté le même.	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de griséofulvine et d'autres composés à faible solubilité et à perméabilité élevée.
Digoxine	EC	L'administration d'une dose unique de 1 mg de digoxine en association avec le liraglutide a entraîné une réduction de l'ASC de la digoxine de 16 %, tandis que la C_{max} a diminué de 31 %. Le t_{max} médian de la digoxine a été retardé de 1 h à 1,5 h.	D'après ces résultats, aucun ajustement posologique de la digoxine n'est nécessaire.

Lisinopril	EC	L'administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril en association avec VICTOZA® a entraîné une réduction de l'ASC du lisinopril de 15 %, tandis que la C_{max} a diminué de 27 %. Le t_{max} médian du lisinopril a été retardé de 6 à 8 heures avec VICTOZA®.	D'après ces résultats, aucun ajustement posologique du lisinopril n'est nécessaire.
Contraceptifs oraux	EC	Le liraglutide a fait baisser la C_{max} de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 12 % et de 13 %, respectivement, après l'administration d'une dose unique d'un contraceptif oral. Le t_{max} des deux composés a été retardé de 1,5 heure avec VICTOZA®. Aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition globale à l'éthinylestradiol ou au lévonorgestrel n'a été observé.	On s'attend donc à ce qu'il n'y ait aucune incidence sur l'effet contraceptif lors de l'administration concomitante de VICTOZA®.
Warfarine et autres dérivés de la coumarine	T	Une interaction cliniquement pertinente avec des substances actives à faible solubilité ou à indice thérapeutique étroit (telles que la warfarine) ne peut être exclue.	Après l'instauration du traitement par VICTOZA® chez des patients qui prennent de la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, on recommande une surveillance plus fréquente du rapport international normalisé (RIN).

En association avec de l'insuline	EC	Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été observée.	Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été observée entre le liraglutide et l'insuline détémir lors de l'administration d'une dose unique de 0,5 unité/kg d'insuline détémir avec une dose de 1,8 mg de liraglutide à l'état d'équilibre à des patients atteints de diabète de type 2.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque
VICTOZA® augmente la fréquence cardiaque (voir Pharmacologie clinique, Électrophysiologie cardiaque). 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 les 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 Pharmacologie clinique, Électrophysiologie cardiaque). 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 les interactions médicament-médicament. L'administration concomitante de VICTOZA® et d'un tel médicament exige donc la prudence.

9.5 Interactions médicament-aliment

Il n'existe aucune interaction connue avec un aliment.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

VICTOZA® contient du liraglutide, un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) humain, et agit comme un 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.

Le liraglutide se lie au récepteur du GLP-1 et l'active. Le récepteur du 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 uniquotidienne 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 lorsque la glycémie est faible, sans empêcher la sécrétion de glucagon. Le mécanisme hypoglycémiant entraîne aussi un retard de la vidange gastrique.

10.2 Pharmacodynamie

VICTOZA® a une durée d'action de 24 heures et améliore la maîtrise 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 maîtrisée est associée à un risque accru de complications du diabète, notamment de troubles cardiovasculaires et de néphropathie, rétinopathie et neuropathie diabétiques.

Des doses de 1,8 mg et 1,2 mg de VICTOZA® ont permis de faire diminuer la glycémie moyenne à jeun de 3,90 mmol/L et de 3,33 mmol/L, respectivement, comparativement au 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 avant le repas pour les trois repas) de 1,1 mmol/L et de 1,08 mmol/L en moyenne, respectivement.

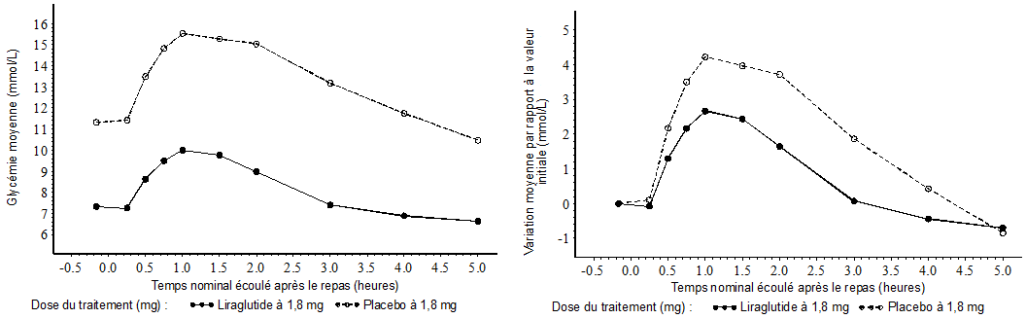


Figure 3 Glycémie plasmatique postprandiale moyenne absolue (gauche) et différentielle (droite) chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant 1,8 mg de liraglutide ou le placebo dans le cadre d'un essai croisé (N = 18) [essai 1698]

Sécrétion glucodépendante d'insuline : VICTOZA® a stimulé la sécrétion d'insuline en fonction de 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**).

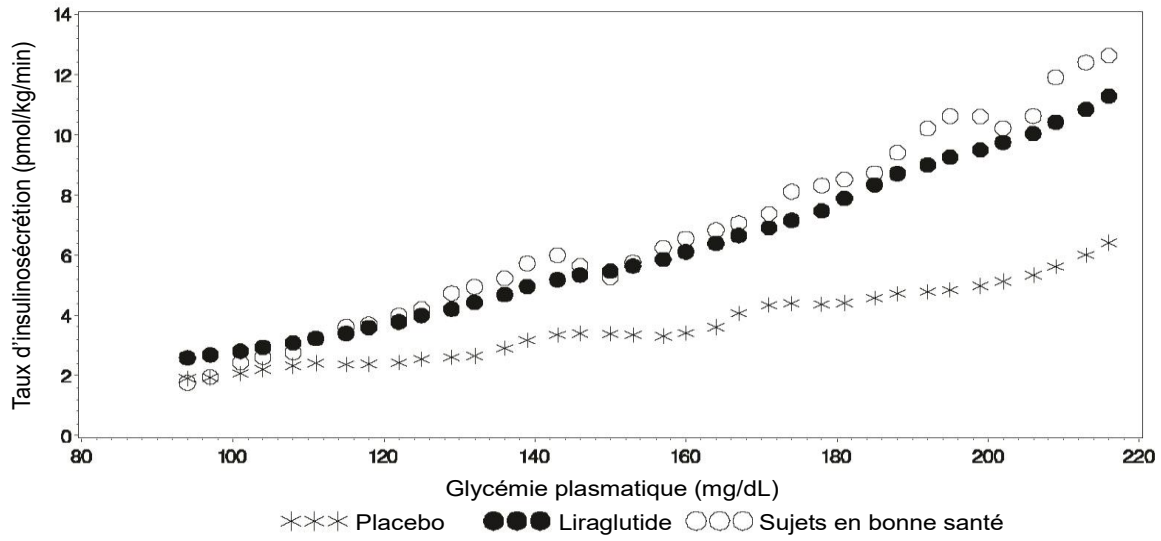


Figure 4 Taux d'insulinosécrétion moyen en fonction de la glycémie après une perfusion de glucose par paliers et l'administration d'une dose unique de 7,5 µg/kg (~ 0,66 mg) de liraglutide ou de placebo à des sujets atteints de diabète de type 2 (n = 10) et des sujets en bonne santé non traités (n = 10)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

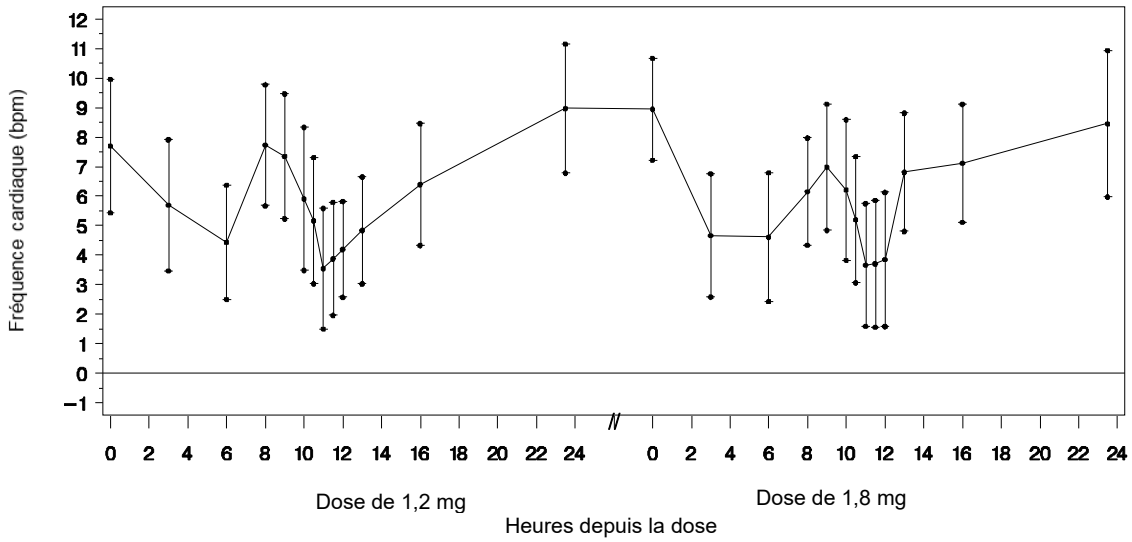
Vidange gastrique : VICTOZA® ralentit la vidange gastrique et, par conséquent, l'apparition du glucose postprandial dans la circulation.

Électrophysiologie cardiaque : un essai randomisé, à double insu, croisé en deux périodes et contrôlé par placebo a été mené auprès de 51 volontaires en bonne santé (25 hommes et 26 femmes, âgés de 18 à 44 ans). Après la randomisation, les sujets du groupe sous 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 la 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'examens, 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 d'évaluation. La proportion de sujets présentant une fréquence cardiaque supérieure à 90 bpm était de 20 % dans le groupe recevant 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.

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

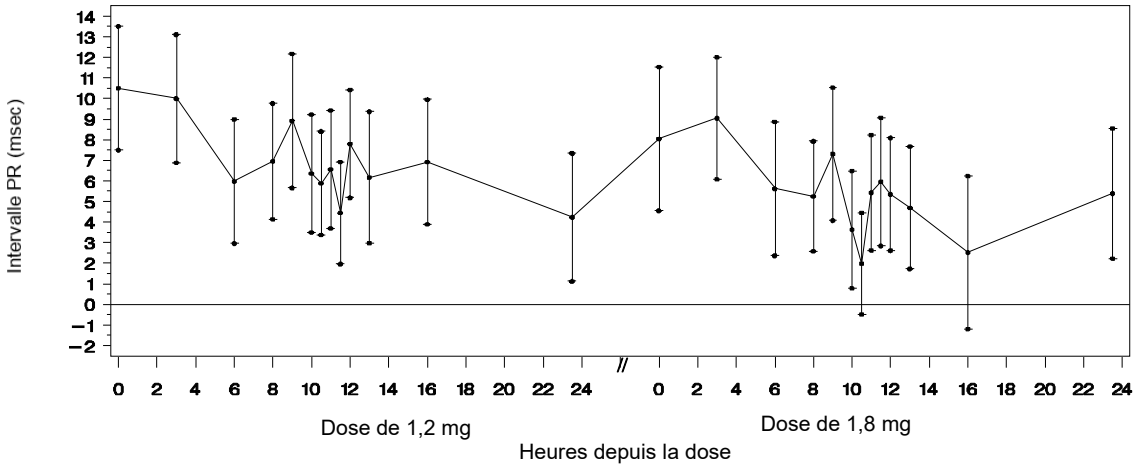


Delta : différence entre la FC mesurée et la FC initiale pour chaque patient.
LCi : limite de confiance inférieure. LCs : limite de confiance supérieure.

Figure 5

Intervalle PR : la dose de 1,2 mg de liraglutide au 14e jour de traitement entraînait une prolongation statistiquement significative de l'intervalle PR à tous les moments d'évaluation. La dose de 1,8 mg de liraglutide au 21e jour de traitement entraînait une prolongation statistiquement significative de l'intervalle PR à 10 moments d'évaluation sur 12, à la suite de l'administration de la dose. Pour la dose de 1,2 mg, la moyenne maximale de la prolongation de l'intervalle PR ajustée sur le placebo et les valeurs initiales était de 10 ms (IC à 90 % : 6,9 à 13,1). Pour la dose de 1,8 mg, cette moyenne était de 9,0 ms (IC à 90 % : 6,1 à 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 et/ou l'ampleur a augmenté en cours de traitement était de 6 % dans le groupe recevant le liraglutide et de 2 % dans le groupe recevant le placebo.

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

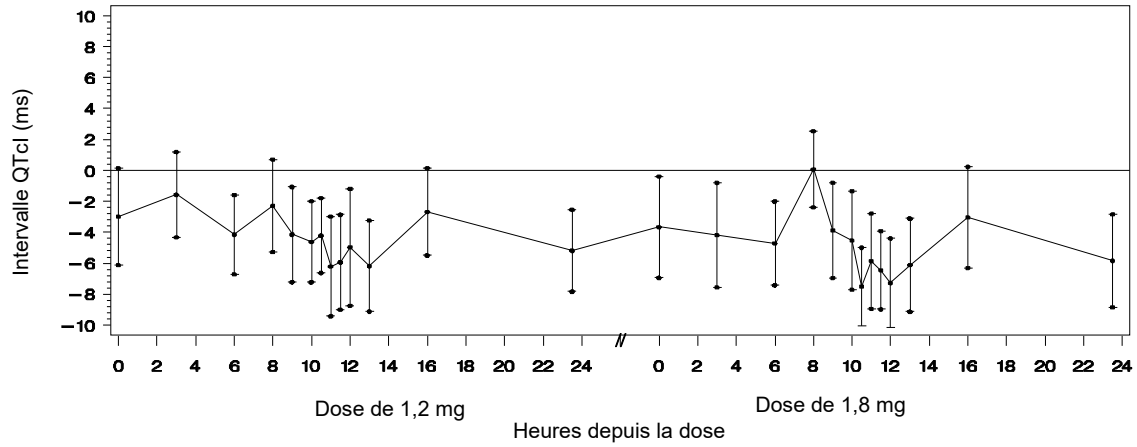


Delta : différence entre l'intervalle PR mesuré et l'intervalle PR initial pour chaque patient.
LCi : limite de confiance inférieure. LCs : limite de confiance supérieure.

Figure 6

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 d'évaluation suivant l'administration de la dose. La signification clinique d'un raccourcissement de l'intervalle QTc (acquis et induit par le médicament) de cette ampleur est inconnue.

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



Delta : différence entre l'intervalle QTcI mesuré et l'intervalle QTcI initial pour chaque patient.

LCi : limite de confiance inférieure. LCs : limite de confiance supérieure.

Figure 7

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

Pharmacodynamie non clinique
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 aussi bien *in vitro* 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).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : l'absorption de VICTOZA® administré par injection sous-cutanée est lente, puisque la concentration atteint son maximum en 8 à 12 heures. 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 pente croissante due à une accumulation entre le 1er et le 11e 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 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 [^{3}H]-liraglutide à des sujets en bonne santé, le principal composant retrouvé dans le plasma était le liraglutide sous sa forme intacte. Deux métabolites mineurs ont été décelés dans le plasma ($\leq$ 9 % et $\leq$ 5 % de l'exposition totale du plasma à la radioactivité). VICTOZA® est métabolisé de façon endogène, de la même façon que les grosses protéines, sans avoir recours à un organe spécifique comme principale voie d'élimination.

Élimination : après l'administration d'une dose de [^{1}H]-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 et états pathologiques particuliers

Enfants : les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées dans le cadre d'études cliniques menées chez des enfants atteints de diabète de type 2 âgés de 10 à 17 ans. D'après les résultats

de l'analyse pharmacocinétique de la population, l'exposition au liraglutide chez les sujets pédiatriques était comparable à celle observée chez les adultes.

Personnes âgées : l'exposition (ASC) à VICTOZA® ne dépend pas de l'âge (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Pharmacologie clinique).

Sexe : une fois le poids corporel pris en compte, l'$ASC_{(0-t)}$, la C_{max}, le t_{max}, l'$ASC_{(0-\infty)}$, la Cl/F, le Vz/F et le $t_{½}$ observés après l'administration d'une dose unique 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 cliniquement significative sur la pharmacocinétique de VICTOZA®.

Origine ethnique : selon les résultats d'une analyse de données pharmacocinétiques sur une population composée de sujets de races blanche, noire, asiatique et hispanique, l'origine ethnique 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, l'ASC des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6), modérée et grave (score de Child-Pugh > 9) était 23 %, 13 % et 44 % plus faible en moyenne, respectivement, comparativement aux 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 dose unique, l'ASC des sujets atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min), modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min), grave (ClCr < 30 mL/min) et d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse était 33 %, 14 %, 27 % et 26 % plus faible en moyenne, respectivement, comparativement aux 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 systémique 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.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

VICTOZA® doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas le conserver au congélateur ou directement à côté de l'élément refroidissant du réfrigérateur. Ne pas congeler VICTOZA® et ne pas l'utiliser s'il a été congelé.

Après la première utilisation, le stylo VICTOZA® peut être conservé pendant 30 jours à température ambiante (sans dépasser 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

12 Particularités de manipulation du produit

Lorsque le stylo VICTOZA® n'est pas utilisé, on doit laisser le capuchon du stylo en place afin de le protéger de la lumière. VICTOZA® ne doit pas être exposé à une chaleur excessive ni à 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 et 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.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Nom propre : VICTOZA®

Nom chimique : Liraglutide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$
3 751,20 daltons

Formule de structure :

Propriétés physicochimiques : Un mL contient 6 mg de liraglutide (produit par la technologie d'ADN recombinant dans *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 injectable) est une solution transparente et incolore.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

L'efficacité et l'innocuité de VICTOZA® chez les adultes ont été évaluées dans le cadre de cinq essais cliniques contrôlés, randomisés et à double insu, soit les essais 1572 (LEAD™ 2), 1697 (LEAD™ 5), 1860, 1842, 1573 (LEAD™ 3 sur la monothérapie) et 4315 (LIRA-ADD2SGLT2i). 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®).

L'efficacité et l'innocuité de VICTOZA® chez les adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, randomisé et à double insu, soit l'essai 3659 (Ellipse™).

Tableau 9 Résumé des caractéristiques démographiques initiales et conception des essais 1572, 1697, 1860, 1842, 1573, 4315, de l'essai sur les effets cardiovasculaires EX2211-3748 (LEADER) et de l'essai 3659 (patients pédiatriques)

Nº d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe	
					Homme	Femme
1572 (LEAD™ 2)	Essai multicentrique, randomisé, à double insu, à double placebo et contrôlé par traitement 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*	Moyenne (É-T) 56,7 (9,5) Tranche de 25 à 79 ans	633 (58,2 %)	454 (41,8 %)
1697 (LEAD™ 5)	Essai multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo avec groupe témoin traité sans insu par l'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*	Moyenne (É-T) 57,6 (9,9) Tranche de 24 à 80 ans	325 (56,4 %)	251 (43,6 %)
1860	Essai multicentrique, randomisé, ouvert, avec comparateur actif et à trois groupes parallèles d'une durée de 26 semaines, avec prolongation de 52 semaines	VICTOZA® (1,2 mg une fois par jour) + metformine (≥ 1 500 mg/jour) ou VICTOZA® (1,8 mg une fois par jour) + metformine (≥ 1 500 mg/jour) ou Sitagliptine + metformine (≥ 1 500 mg/jour) 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	665*	Moyenne (É-T) 55,3 (9,2) Tranche de 23 à 79 ans	352 (53,9 %)	313 (37,1 %)

Nº d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe	
					Homme	Femme
1842	Essai multicentrique, multinational, randomisé, ouvert et 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	Moyenne (É-T) 57,1 (9,7) Tranche de 18 à 80 ans	550 (56,6 %)	437 (43,4 %)
1573 (LEAD™ 3)	Essai clinique multicentrique, randomisé, 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 8 mg	745	Moyenne (É-T) 53,0 (10,9) Tranche de 19 à 79 ans	371 (49,8 %)	374 (50,2 %)
EX2211-3748 (LEADER®)	Essai multicentrique, international, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo sur les effets cardiovasculaires	VICTOZA® 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	Moyenne (É-T) 64,3 (7,2) Tranche de 49 à 91 ans	6 003 (64,3 %)	3 337 (35,7 %)
4315 (LIRA-ADD 2SGLT2i)	Essai multicentrique, international, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo et à deux groupes parallèles	VICTOZA® (1,8 mg une fois par jour) + iSGLT2 ± metformine ou Placebo une fois par jour + iSGLT2 ± metformine	303	Moyenne (É-T) 55,15 (10,02) Tranche de 25 à 79 ans	183 (60,4 %)	120 (39,6 %)

Nº d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe	
					Homme	Femme
3659 (Ellipse™)	Essai multicentrique, international, randomisé, à groupes parallèles et contrôlé par placebo chez des sujets atteints de diabète de type 2 âgés de 10 à 17 ans; l'essai comportait une phase de traitement à double insu de 26 semaines, suivie d'une phase de prolongation ouverte de 26 semaines	VICTOZA® (1,8 mg une fois par jour) + metformine ± insuline ou Placebo une fois par jour + metformine ± insuline	134	Moyenne (É-T) 14,57 (1,72) Tranche de 10 à 16,9 ans	51 (38,1 %)	83 (61,9 %)

É-T = écart-type

* Patients randomisés et exposés

Dans l'essai LEAD™ 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™ 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/m^2. Ils étaient atteints de diabète depuis 6,2 ans en moyenne et leur taux d'A1c moyen initial était de 8,5 %. La majorité des sujets (86,6 %) étaient de race blanche, et 7,2 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine. Environ 16 % étaient hispaniques ou d'origine latine.

Résultats des études

Traitement d'association avec la metformine (LEAD™ 2)

Dans le cadre d'un essai 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 randomisés selon un rapport de 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 randomisation, les sujets ont été stratifiés en fonction de leur traitement antidiabétique oral (ADO) antérieur (monothérapie ou association). La randomisation 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 la randomisation, 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'essai 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'essai, 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'investigateur.

Le pourcentage de patients qui se sont retirés de l'essai en raison d'un traitement inefficace était de 5,4 % dans le groupe sous VICTOZA® (1,8 mg) + metformine et de 3,7 % dans le groupe sous glimépiride + metformine. Le traitement d'association par VICTOZA® 1,8 mg ou 1,2 mg (mais pas 0,6 mg) et la metformine a entraîné des réductions moyennes du taux d'A1c qui n'étaient pas inférieures au résultat obtenu avec le traitement d'association par le glimépiride et la metformine (**Tableau 10**).

Tableau 10 Résultats d'un essai d'une durée de 26 semaines sur VICTOZA® en association avec la metformine

	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'A1c (%) (moyen)				
Valeur initiale	8,4	8,3	8,4	8,4
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-1,0	-1,0	+0,1	-1,0
Différence par rapport au groupe sous 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'A1c < 7 %	42	35	11	36
Glycémie à jeun (mmol/L) (moyenne)				
Valeur initiale	10,05	9,94	10,11	10
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-1,68	-1,63	+0,40	-1,31
Différence par rapport au groupe sous glimépiride + metformine (moyenne ajustée)[b]	-0,38	-0,33		
Poids corporel (kg) (moyen)				
Valeur initiale	88,0	88,5	91,0	89,0
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-2,8	-2,6	-1,5	+1,0
Différence par rapport au groupe sous glimépiride + metformine (moyenne ajustée)[b]	-3,8**	-3,5**		
Intervalle de confiance à 95 %	(-4,5; -3,0)	(-4,3; -2,8)		

[a] Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'essai

[b] Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction des valeurs initiales * Valeur *p* < 0,0001

Traitement d'association avec la metformine – essai 1860

Dans le cadre d'un essai de 26 semaines, 665 patients ne parvenant pas à une maîtrise adéquate du diabète de type 2 avec la metformine en monothérapie ont été randomisés, selon un rapport de 1:1:1, pour recevoir une dose uniquotidienne 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'essai (≥ 1 500 mg). Vingt-six semaines après la randomisation, on a offert à tous les sujets qui avaient

terminé l'essai de participer à la phase de prolongation. Parmi eux, 89,7 % des patients ont accepté de poursuivre le traitement durant 52 semaines supplémentaires.

Après la randomisation, 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 recevoir 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'essai après 52 semaines en raison de l'inefficacité du traitement était de 2,7 % dans le groupe sous VICTOZA® 1,2 mg + metformine, de 1,4 % dans le groupe sous VICTOZA® 1,8 mg + metformine et de 5,0 % dans le groupe sous sitagliptine + metformine. Le traitement par VICTOZA® 1,2 mg ou 1,8 mg en association avec la metformine a entraîné une réduction moyenne statistiquement significative du taux d'A1c comparativement au traitement d'association par la sitagliptine et la metformine à la semaine 26 (voir le **Tableau 11**).

Tableau 11 Résultats de l'essai 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 de la série complète d'analyses (n)	221	218	219
Taux d'A1c (%) (moyen)			
n	211	214	210
Valeur initiale	8,4	8,4	8,5
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-1,24	-1,50	-0,9
Différence par rapport au groupe sous 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'A1c < 7 %	43,4	54,6	22,4
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L) (moyenne)			
N	210	212	210
Valeur initiale	10,1	10,0	10,0
Variation 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
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-2,86	-3,38	-0,96

[a] Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation rapportée
[b] Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction des valeurs initiales
** Valeur $p < 0,0001$
Une évaluation de la supériorité statistique a été réalisée seulement après la démonstration que le traitement par VICTOZA® 1,2 mg et 1,8 mg 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'A1c 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'A1c après 52 semaines de traitement étaient de -1,29 % et de -1,51 % dans les groupes sous liraglutide + metformine (1,2 mg et 1,8 mg) et de -0,88 % dans le groupe sous sitagliptine + metformine. La proportion estimée des sujets qui atteignaient l'objectif de l'American Diabetes Association (ADA), c'est-à-dire un taux d'A1c inférieur à 7 %, à la semaine 52, était de 50,3 % dans le groupe sous liraglutide 1,2 mg + metformine, de 63,3 % dans le groupe sous liraglutide 1,8 mg + metformine et de 27,1 % dans le groupe sous sitagliptine + metformine.

Traitement d'association avec la metformine et une sulfonylurée (LEAD™ 5)

Dans le cadre d'un essai 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 randomisés pour recevoir 1,8 mg de VICTOZA®, un placebo ou de l'insuline glargine, comme traitement d'appoint à la metformine et au glimépiride. La randomisation a eu lieu après une période 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'essai 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 la randomisation, les patients recevant VICTOZA® 1,8 mg 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 plasmatique 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 18.

Seulement 20 % des patients traités par l'insuline glargine ont atteint la cible prédéterminée de glycémie plasmatique à jeun (≤ 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'essai en raison d'un traitement inefficace était de 0,9 % dans le groupe sous VICTOZA® (1,8 mg) + glimépiride + metformine, de 11,3 % dans le groupe sous placebo + glimépiride + metformine et de 0,4 % dans le groupe sous insuline glargine + glimépiride + 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'A1c comparativement au traitement par placebo en association avec le glimépiride et la metformine (voir le **Tableau 1**).

Tableau 12 Résultats d'un essai de 26 semaines portant sur VICTOZA® 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'A1c (%) (moyen)			
Valeur initiale	8,3	8,3	8,1
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-1,3	-0,2	-1,1
Différence par rapport au groupe sous placebo + metformine + glimépiride (moyenne ajustée)[b]	-1,1**		
Intervalle de confiance à 95 %	(-1,3; -0,9)		
Patients (%) ayant atteint un taux d'A1c < 7 %	53	15	46
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L) (moyenne)			
Valeur initiale	9,17	9,44	9,11
Variation 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
Variation par rapport à la valeur initiale			

	VICTOZA® 1,8 mg + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Insuline glargine + metformine + glimépiride
(moyenne ajustée)[b]	-1,8	-0,4	1,6

[a] Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'essai
[b] Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction des valeurs initiales
** Valeur *p* < 0,0001

Traitement d'association avec la metformine et un iSGLT2 (essai 4315)
L'étude 4315 était un essai de confirmation, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, multicentrique, multinational et à deux groupes parallèles. Cette étude visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de VICTOZA® 1,8 mg/jour en tant qu'ajout à un traitement pré-essai par un iSGLT2 (en monothérapie ou en association avec la metformine) chez des adultes atteints de diabète de type 2 dont la maladie est inadéquatement maîtrisée avec un traitement stable par un iSGLT2 ± metformine (taux d'A1c de 7,0 à 9,5 %). Les sujets admissibles ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir une dose quotidienne de liraglutide (1,8 mg) ou de placebo. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'utilisation de metformine au début de l'étude (oui par rapport à non). La période de l'essai comprenait une période de sélection de 2 semaines, une période de traitement de 26 semaines et une période de suivi d'une semaine.

Au total, 303 sujets ont été randomisés pour recevoir VICTOZA® 1,8 mg/jour (203 sujets) ou un placebo (100 sujets). Tous les patients prenaient des iSGLT2 : 25,7 % prenaient de l'empagliflozine, 49,5 % prenaient de la dapagliflozine et 24,8 % prenaient de la canagliflozine. Au total, 94,4 % des sujets randomisés prenaient de la metformine.

Le traitement par VICTOZA® 1,8 mg/jour a entraîné une réduction significativement plus importante du taux d'A1c sur le plan statistique que le placebo, chacun en association avec des iSGLT2 avec ou sans metformine (**Tableau 13**).

Tableau 13 Résultats d'un essai de 26 semaines portant sur VICTOZA® en association avec la metformine et un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)

	VICTOZA® 1,8 mg + iSGLT2* ± metformine	Placebo + iSGLT2* ± metformine
Population en intention de traiter (n)	203	100
Taux d'A1c (%) (moyen)		
Valeur initiale	8,00	7,96
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[a]	-0,98	-0,30
Différence entre les traitements	-0,68**	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,89; -0,48)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'A1c < 7 %[b]	51,8	23,2
Poids corporel (kg) (moyen)		
Valeur initiale	91,0	91,4
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[a]	-2,81	-1,99

[a] Analyse utilisant un modèle mixte d'analyse de données observées tirées de la période d'observation de l'essai comprenant des données manquantes imputées 1 000 fois en fonction des patients qui abandonnent l'étude ou commencent un traitement de secours dans chaque groupe de traitement randomisé, respectivement. Pour chacun des 1 000 ensembles de données imputées, la variation du taux d'A1c entre le début de l'étude et la semaine 26 a été évaluée au moyen d'une analyse de covariance ayant le traitement, le pays et le facteur de stratification (utilisation de metformine au départ : oui p/r à non) comme effets fixes catégoriques et le taux d'A1c de référence comme covariable.
[b] L'état de la réponse est dérivé du critère d'évaluation continu (taux d'A1c) à l'aide d'un modèle mixte d'analyse de données observées avec imputation multiple pour les observations manquantes.
* VICTOZA® comme traitement d'appoint à un iSGLT2 a été étudié à toutes les doses approuvées de l'iSGLT2.
** Valeur *p* < 0,001

Traitement d'association avec la metformine et l'insuline

Dans le cadre de cet essai ouvert de 26 semaines, les 987 patients inscrits suivaient une monothérapie par la metformine (≥ 1 500 mg/jour) ou prenaient la metformine (≥ 1 500 mg/jour) en association avec une sulfonylurée, mais ces traitements ne maîtrisaient pas adéquatement la glycémie (taux d'A1c de 7 à 10 % et de 7 à 8,5 % respectivement). Les patients recevant le traitement d'association ont cessé de prendre la sulfonylurée au début de la période de préinclusion (semaine -12). Tous les patients inscrits ont entrepris une période de préinclusion 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. La variation la plus marquée dans le taux d'A1c et le poids corporel a été observée pendant la période de préinclusion de 12 semaines; les sujets dans les groupes randomisés présentaient un taux moyen d'A1c de 8,3 % lors de la sélection, et ce taux est passé à 7,6 % pendant la période de préinclusion, alors que la variation de poids observée a été de 3,5 kg. À la fin de la période de préinclusion sous VICTOZA® (1,8 mg) et metformine, 498 patients (50 %) présentaient un taux d'A1c < 7 % et ont poursuivi le traitement dans une phase observationnelle sans randomisation. Cent soixante-sept autres patients (17 %) se sont retirés de l'essai pendant la période de préinclusion, et environ la moitié de ces retraits étaient attribuables aux effets indésirables gastro-intestinaux (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il restait donc 323 patients présentant un taux d'A1c ≥ 7 % (33 % des sujets ayant participé à la période de préinclusion), qui ont été randomisés pour recevoir pendant 26 semaines soit l'insuline détémir comme traitement d'appoint, administrée chaque soir (n = 162), soit le même traitement par VICTOZA® 1,8 mg en association avec 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 avec randomisation, le pourcentage de patients qui se sont retirés de l'essai en raison d'un traitement inefficace était de 3,1 % chez les sujets randomisés pour continuer à recevoir VICTOZA® 1,8 mg en association avec la metformine et de 1,2 % chez les sujets randomisés pour recevoir l'insuline détémir comme traitement d'appoint. Le taux d'abandons total était de 21,1 % (n = 34) chez les sujets randomisés pour continuer à recevoir VICTOZA® 1,8 mg en association avec la metformine et de 11,1 % (n =18) chez les sujets randomisés pour recevoir l'insuline détémir comme traitement d'appoint.

L'ajout de l'insuline détémir au traitement par VICTOZA® 1,8 mg en association avec la metformine a donné lieu à une baisse statistiquement significative du taux d'A1c comparativement au traitement inchangé par VICTOZA® 1,8 mg en association avec la metformine seulement (voir le **Tableau 1**).

Tableau 14 Résultats d'un essai ouvert de 26 semaines évaluant l'insuline détémir en traitement d'appoint à l'association VICTOZA® et metformine comparativement au maintien d'un traitement par VICTOZA® et la metformine seulement chez des patients n'ayant pas obtenu un taux d'A1c < 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'A1c (%)		
n[a]	160	149
Moyenne au départ (après la randomisation, semaine 0)	7,6	7,6
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,5	0,0
Différence par rapport au groupe sous 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'A1c < 7 %[c]	43 %	17 %
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)		
n[a]	160	154
Moyenne au départ (après la randomisation, semaine 0)	9,23	8,81
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-2,12	-0,39

	VICTOZA® + metformine + insuline	VICTOZA® + metformine
Poids corporel (kg)		
n[a]	162	157
Valeur initiale (après la randomisation, semaine 0)	6	95,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-0,16	-0,95

[a] Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'essai. Les sujets pour lesquels on n'avait pas de données après la valeur initiale ont été exclus de l'analyse.
[b] Moyenne des moindres carrés calculée à partir d'une analyse de covariance ayant comme facteurs le traitement, le pays et l'ADO 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'A1c initial comme covariable
* Valeur $p < 0,0001$

Monothérapie (LEAD™ 3)

Dans le cadre de cet essai 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 ADO en monothérapie (sans dépasser la moitié de la dose maximale) (n = 474; 63,5 %) pendant au moins 2 mois. 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 randomisés 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 posologique, les doses de VICTOZA® et de glimépiride sont demeurées fixes. Le traitement par VICTOZA® 1,8 mg et 1,2 mg a entraîné des réductions moyennes statistiquement significatives du taux d'A1c comparativement au glimépiride (**Tableau 8**).

L'âge moyen des sujets randomisés était de 53 ans au début de l'essai et ils étaient atteints de diabète depuis 5,4 ans en moyenne; 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/m^2.

Tableau 85 Résultats d'un essai de 52 semaines sur la monothérapie[a]

	VICTOZA® 1,8 mg	VICTOZA® 1,2 mg	Glimépiride 8 mg
Population en intention de traiter (n)	246	251	248
Taux d'A1c (%) (moyen)			
Valeur initiale	8,2	8,2	8,2
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-1,1	-0,8	
Différence par rapport au groupe sous glimépiride (moyenne ajustée)[b]	-0,6**	-0,3*	-0,5
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,8; -0,4)	(-0,5; -0,1)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'A1c < 7 %	51	43	28
Glycémie à jeun (mmol/L) (moyenne)			
Valeur initiale	9,54	9,24	9,53
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-1,42	-0,84	-0,29
Poids corporel (kg) (moyen)			
Valeur initiale	92,6	92,1	93,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)[b]	-2,5	-2,1	+1,1

[a] Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'essai
[b] Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction des 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 multicentrique, multinational, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, à long terme et de grande envergure, guidé par le temps et par les événements, mené 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® 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 au moins 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 ADO ou par de l'insuline (en monothérapie ou en association avec un ou plusieurs ADO). D'une manière générale, les groupes sous VICTOZA® et sous placebo étaient bien équilibrés sur le plan des médicaments concomitants (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 à la maîtrise de la glycémie, de la tension artérielle et de la lipidémie, conformément aux lignes directrices.

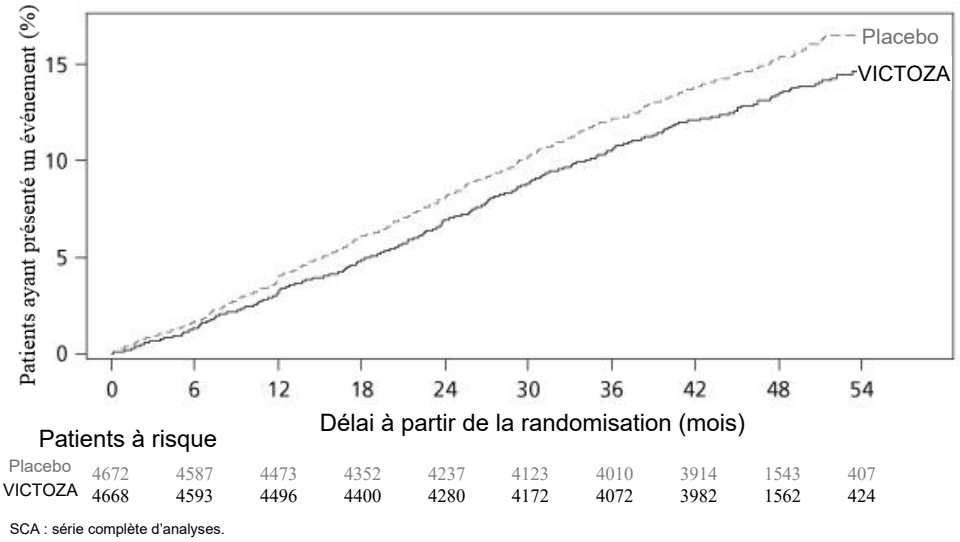
Le critère d'évaluation principal était le délai avant la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ÉCIM), à partir de la randomisation. Ces événements comprenaient le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel et l'AVC non mortel. Si la non-infériorité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

Le résultat principal ou le pronostic vital à la fin de l'essai était disponible pour 99,7 % et 99,6 % des participants randomisés pour recevoir VICTOZA® et le 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/m^2. La population était principalement composée d'hommes (64,3 %), de patients de race blanche (77,5 %), atteints de diabète depuis 12,8 ans en moyenne et dont le taux moyen d'A1c était de 8,7 %. Les maladies cardiovasculaires concomitantes des patients randomisés comprenaient principalement 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'essai, 41,8 % des patients présentaient une insuffisance rénale légère, 20,7 %, une insuffisance rénale modérée et 2,4 %, une insuffisance rénale grave.

Selon les tests hiérarchiques permettant l'établissement de la non-infériorité et de la supériorité quant aux ÉCIM, 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 ÉCIM et pour chacune des trois composantes était inférieur à 1,0 (**Figure 10**) :

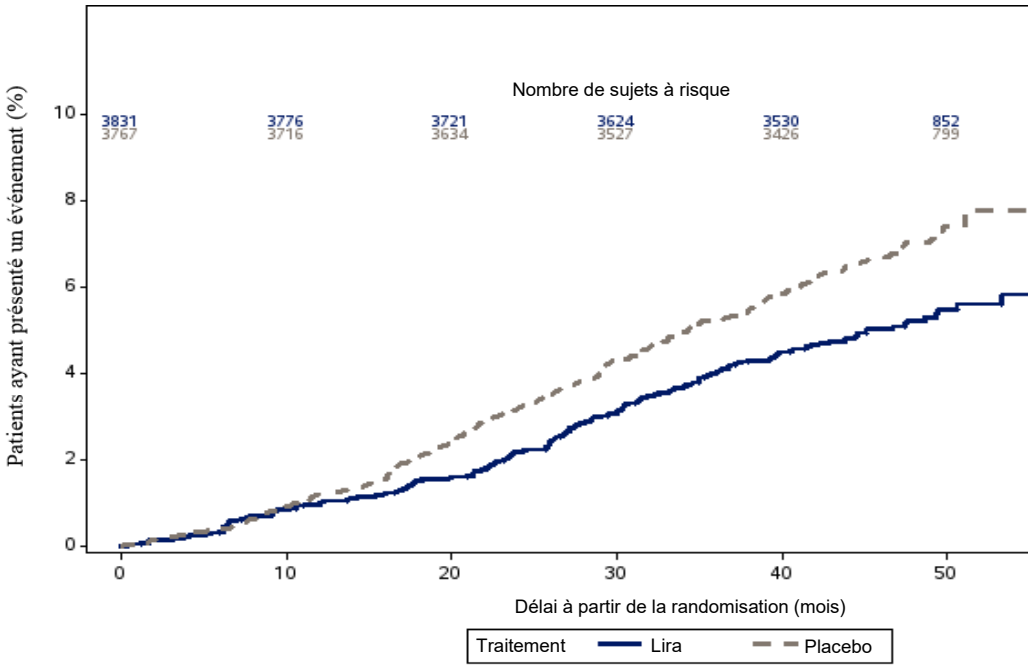
- ÉCIM (RRI : 0,87 [IC à 95 % : 0,78 à 0,97]; $p < 0,001$ pour la non-infériorité et $p = 0,005$ pour la supériorité) (voir la **Figure 8** et la **Figure 10**);
  - Décès d'origine cardiovasculaire (RRI : 0,78 [IC à 95 % : 0,66 à 0,93]);
  - Infarctus du myocarde non mortel (RRI : 0,88 [IC à 95 % :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



SCA : série complète d'analyses.

Figure 8 Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai avant la survenue du premier ÉCIM chez les sujets atteints de diabète de type 2 présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire

Les résultats obtenus selon le critère d'évaluation principal stratifié en fonction du risque cardiovasculaire initial ont révélé que les sujets qui présentaient une maladie cardiovasculaire établie au début de l'essai avaient un rapport des risques instantanés estimé de 0,83 (IC à 95 % : 0,74 à 0,93) quant au délai avant la survenue du premier ÉCIM. En revanche, les sujets qui n'avaient que des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire au début de l'essai 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 la fréquence des décès d'origine cardiovasculaire (RRI : 0,74 [IC à 95 % : 0,61 à 0,89]) (voir la **Figure 9**).

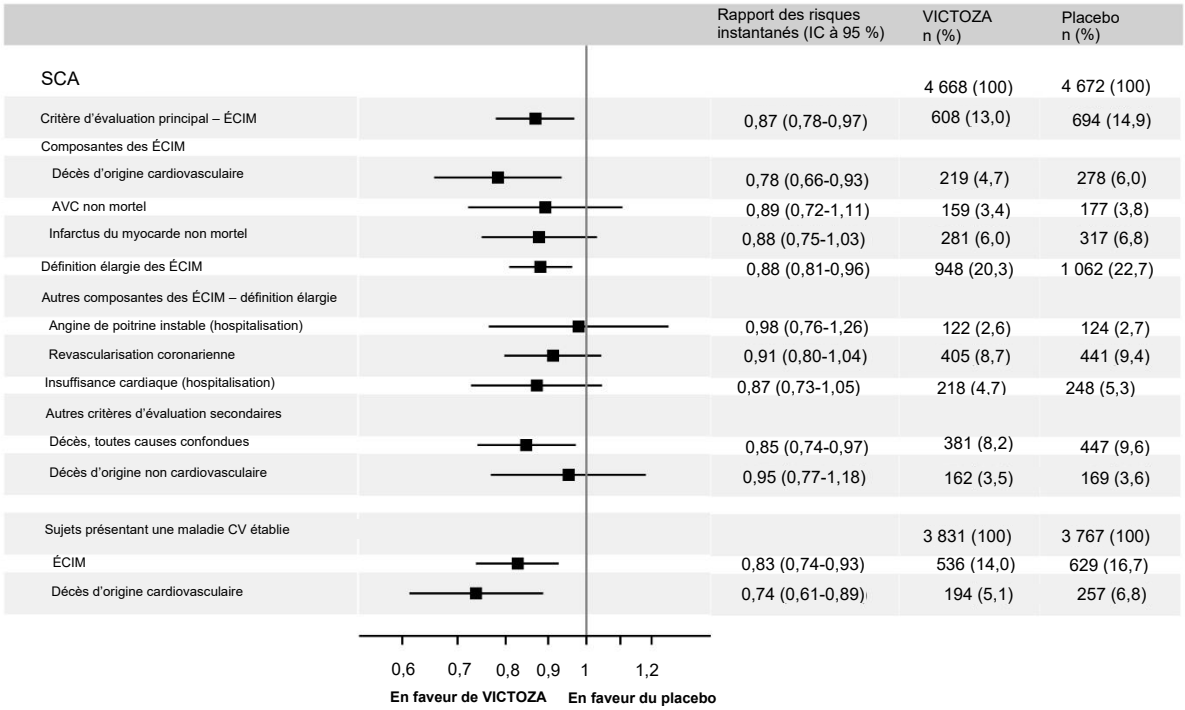


CEE : comité d'examen des événements; CV : cardiovasculaire
Lira : liraglutide

Figure 9 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'ÉCIM selon la définition élargie (comprenant les composantes des ÉCIM suivantes : angine de poitrine instable menant à une hospitalisation, revascularisation coronarienne et 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'A1c, du début jusqu'au mois 36 de l'essai, 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'analyse; IC : intervalle de confiance; ÉCIM : événement cardiovasculaire indésirable majeur;
n : nombre de sujets présentant un événement; % : pourcentage de sujets présentant un événement.

Figure 10 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 ADO) chez des 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'A1c 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; -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.

Essai sur la maîtrise de la glycémie chez des patients atteints de diabète de type 2 âgés de 10 ans ou plus :
VICTOZA® a été évalué dans le cadre d'un essai multicentrique, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles de 26 semaines mené auprès de 134 patients pédiatriques atteints de diabète de type 2 âgés de 10 ans ou plus. Les patients ont été randomisés pour recevoir VICTOZA® une fois par jour ou un placebo une fois par jour en association avec de la metformine, avec ou sans traitement par une insuline basale. Au total, 18,7 % des patients utilisaient de l'insuline basale au début de l'étude. Tous les patients recevaient une dose de metformine de 1 000 à 2 000 mg avant la randomisation. La dose d'insuline basale a été diminuée de 20 % lors de la randomisation et la dose de VICTOZA® a été ajustée de 0,6 mg chaque semaine, pendant 2 à 3 semaines, en fonction de la tolérabilité et d'une valeur cible moyenne de glycémie plasmatique à jeun < 6,1 mmol/L. D'après la maîtrise adéquate de la glycémie et la tolérabilité au traitement, 30 % des sujets de l'essai ont continué de recevoir la dose de 0,6 mg et 70 % ont continué de recevoir la dose de 1,2 mg ou de 1,8 mg.

À la semaine 26, le traitement par VICTOZA® était supérieur au placebo pour réduire le taux d'A1c

par rapport au début de l'étude. La différence estimée entre VICTOZA® et le placebo quant à la diminution du taux d'A1c par rapport au départ était de -1,06 %, avec un intervalle de confiance à 95 % [-1,65 %; -0,46 %] (voir le **Tableau 96**).

Tableau 96 Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant VICTOZA® en association avec de la metformine (avec ou sans insuline basale) au placebo en association avec de la metformine (avec ou sans insuline basale) chez des patients pédiatriques âgés de 10 ans ou plus atteints de diabète de type 2

	VICTOZA® + metformine ± insuline basale	**Placebo + metformine ± insuline basale**
n	66	68
Taux d'A1c (%)		
Valeur initiale	7,9	7,7
À la fin des 26 semaines (dernière observation rapportée)	7,1	8,2
Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale après 26 semaines[a]	-0,64	0,42
Différence entre les traitements [IC à 95 %] Liraglutide 1,8 mg p/r au placebo	-1,06 [-1,65; -0,46]*	
Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'A1c < 7 %[b]	63,7	36,5
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L) (moyenne)		
Valeur initiale	8,70	8,15
À la fin des 26 semaines	7,342	9,220
Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale après 26 semaines[a]	-1,076	0,801
Différence entre les traitements [IC à 95 %] Liraglutide 1,8 mg p/r au placebo	-1,878 [-3,093; -0,662]	

[a] La variation du taux d'A1c et de la glycémie plasmatique à jeun entre le départ et la visite de fin de traitement a été évaluée au moyen d'un modèle mixte d'analyse de données observées comprenant des données manquantes imputées à partir du groupe placebo selon la méthode de l'imputation multiple (x 10 000). Les données à la semaine 26 ont ensuite été évaluées au moyen d'une analyse de covariance ayant comme facteurs fixes le traitement, le sexe et l'âge et utilisant la valeur initiale comme covariable.

[b] L'état de la réponse est dérivé du critère d'évaluation continu (taux d'A1c) à l'aide d'un modèle mixte d'analyse de données observées avec imputation multiple pour les observations manquantes.

* Valeur $p < 0,001$

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité d'une dose unique
Des études standard portant sur une dose unique ont été réalisées chez des souris et des rats, et une étude portant sur la dose maximale tolérée a été menée chez 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 menées chez des souris, des rats et des singes cynomolgus. Un aperçu du programme toxicologique est présenté dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 10

Code d'identification de l'étude	**NN203261**	**NN204082**
Espèce/souche	Souris CD-1	Souris CD-1
Médicament	Liraglutide	Liraglutide
Voie d'administration	s.c.	s.c.
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; 0,1; 0,5; 1,0; 5,0	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

Code d'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	s.c.	s.c.	s.c.
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; 0,1; 0,25; 1,0	0; 0,1; 0,25; 1,0	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

Code d'identification de l'étude	NN980184	NN990191	NN200241
Espèce/souche	Singes cynomolgus	Singes cynomolgus	Singes cynomolgus
Médicament	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide
Voie d'administration	s.c.	s.c.	s.c.
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; 0,05; 0,5; 5,0	0; 0,05; 0,5; 5,0	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 à toutes les doses (premier cas observé après 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 chez 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 d'une durée maximale de 26 et 52 semaines menées chez le rat et le singe.

On a observé une augmentation du poids du pancréas à 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 chez des singes ont démontré que l'augmentation du poids du pancréas était due à une augmentation de 67 % de la masse absolue des cellules canalaires 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 chez des singes cynomolgus.

Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité de 104 semaines a été menée chez des souris mâles et femelles, à 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 (selon la comparaison de l'ASC_{0-24} 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 des cas d'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. Le nombre de cas d'adénomes bénins des cellules C de la thyroïde a augmenté proportionnellement à la dose dans les groupes recevant les doses de 1,0 et de 3,0 mg/kg/jour, à des fréquences 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 du groupe recevant 3,0 mg/kg/jour. Les tumeurs des cellules C de la thyroïde sont rarement observées lors des épreuves de cancérogénicité chez la souris. En outre, on a observé une augmentation liée au traitement du nombre de cas de fibrosarcomes sur la peau et le tissu sous-cutané du dos (la surface du corps utilisée pour l'injection des médicaments) chez des mâles du groupe recevant la dose de 3 mg/kg/jour. Ces fibrosarcomes étaient attribuables à la forte concentration locale de médicament à proximité du point d'injection. La concentration de liraglutide dans la préparation clinique (6 mg/mL) est 10 fois supérieure à celle de la préparation utilisée pour administrer 3 mg/kg/jour de liraglutide à des souris dans l'étude de carcinogénicité (0,6 mg/mL). La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour cette étude est de 0,03 mg/kg/jour.

Une étude de cancérogénicité de 104 semaines a été menée chez 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. D'après une comparaison des ASC_{0-24} plasmatiques, ces doses ont entraîné des expositions équivalant à 0,5 fois, à 2,2 fois et à 7,6 fois l'exposition humaine, respectivement. Une augmentation liée au traitement de l'incidence et de la gravité des cas d'hyperplasie focale des cellules C a été observée 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, une augmentation liée au traitement des cas d'adénomes bénins des cellules C de la thyroïde a été observée chez les mâles des groupes recevant les doses de 0,25 et de 0,75 mg/kg/jour, à des taux d'incidence de 12 %, de 16 %, de 42 % et de 46 %, et chez les femelles de tous les groupes traités, à des taux d'incidence de 10 %, de 27 %, de 33 % et de 56 % dans les groupes recevant les doses de 0 (témoin), de 0,075, de 0,25 et de 0,75 mg/kg/jour, respectivement. Une augmentation liée au traitement des cas de carcinomes malins des cellules C de la thyroïde a été observée chez les mâles de tous les groupes recevant le liraglutide, à des taux d'incidence 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, à des taux d'incidence 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 de la thyroïde sont rarement observés lors des épreuves de carcinogénicité chez le rat. La DSENO pour cette étude est < 0,075 mg/kg/jour.

La pertinence pour l'humain des cas de tumeurs des cellules C de la thyroïde observés chez les rats et les souris est inconnue et n'a pas pu être déterminée selon les résultats des études non cliniques (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et génotoxicité).

Génotoxicité
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 d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains et test du micronoyau *in vivo* réalisé chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement
Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et le développement embryofœtal menée chez le rat, on a administré à des rats du liraglutide par voie sous-cutanée 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. Aucun effet

indésirable direct sur la fertilité des mâles n'a été observé jusqu'aux doses maximales évaluées. D'après l'ASC plasmatique, ces doses ont entraîné une exposition systémique équivalant à 11 fois l'exposition humaine. Le gain pondéral et la consommation alimentaire ont été réduits de façon transitoire à toutes les doses. À la dose de 1,0 mg/kg/jour, il y avait une incidence accrue de décès embryonnaires précoces et un nombre accru de fœtus et de petits présentant des côtes légèrement déformées. La DSENO/DSEO fœtale a donc été établie à 0,25 mg/kg/jour.

Dans une étude sur le développement chez le lapin, les femelles gravides ont reçu par voie sous-cutanée du liraglutide à des doses de 0,01, de 0,025 et de 0,05 mg/kg/jour du 6^{e} au 18^{e} jour de gestation, inclusivement. À toutes les doses, les expositions systémiques estimées étaient inférieures à l'exposition humaine, selon l'ASC plasmatique. Le poids fœtal a diminué et l'incidence globale des anomalies fœtales majeures a augmenté à toutes les doses évaluées. Des cas uniques de microphtalmie ont été observés à toutes les doses. Étant donné que la microphtalmie 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 des os pariétaux reliés entre eux chez les fœtus dans le groupe recevant la dose élevée, et un cas isolé de scission du sternum dans les groupes recevant les 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 à toutes les doses et une augmentation des cas de vésicule biliaire bilobée/bifurquée aux 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 DSENO et la DSEO pour la toxicité embryofœtale n'ont pas pu être déterminées. Le liraglutide est considéré comme un agent tératogène possible chez le lapin en raison de l'augmentation de l'incidence des anomalies majeures notées à toutes les doses évaluées.

Dans le cadre d'une étude prénatale et postnatale, des rates 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 systémiques estimées équivalaient à 0,8 fois, à 3 fois et à 11 fois l'exposition humaine, selon 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, après la perte pondérale initiale, la différence de poids absolu par rapport aux groupes témoins n'a pas été récupérée à la fin de la gestation. Des effets moindres ont été notés aux doses moins élevées. En outre, une diminution du gain pondéral était évidente chez les femelles de la génération des génitrices (F_0) recevant 1,0 mg/kg/jour entre le 1er et le 14^{e} jour de l'allaitement. La taille des portées et le taux de survie des petits étaient similaires dans tous les groupes, mais une diminution du gain pondéral était évidente chez les ratons de première génération filiale (F_1) avant le sevrage, à toutes les doses.

La réduction du poids des ratons F_1 a persisté pendant la période suivant le sevrage; toutefois, une réduction du gain de poids a été notée seulement à la dose de 1,0 mg/kg/jour 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 F_1, à l'exception d'une légère réduction du poids des ratons de la deuxième génération filiale (F_2) à la dose de 1,0 mg/kg/jour.

Toxicité juvénile

Lors d'une étude de toxicité juvénile, des doses sous-cutanées de 0, 0,05, 0,25 ou 1,0 mg/kg/jour de liraglutide (0,4, 2,7 et 8,5 fois l'exposition humaine de celles-ci chez des patients pédiatriques âgés

de 10 à 17 ans) ont été administrées à des rats, du jour 21 au jour 90 après la naissance. Comme dans d'autres études, on a observé une réduction du gain pondéral, une perte pondérale et une diminution de la consommation alimentaire chez les animaux juvéniles ayant reçu du liraglutide comparativement aux animaux témoins. Le liraglutide a également provoqué une diminution de la croissance des cubitus et de la longueur des cubitus, qui se sont complètement rétablies après l'arrêt du traitement, ainsi qu'un retard de la maturation sexuelle chez les deux sexes à 0,25 et 1,0 mg/kg/jour. Des cycles œstraux légèrement plus longs, qui se sont rétablis après l'arrêt du traitement, et une légère diminution du nombre d'implantations et de la taille de la portée mise bas après l'accouplement ont également été observés à 1 mg/kg/jour chez les femelles. Un lien entre ces effets et le traitement ne pouvait pas être exclu. La DSENO pour les rats juvéniles a donc été établie à 0,05 mg/kg/jour.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrVICTOZA®
liraglutide injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **VICTOZA®**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **VICTOZA®,** adressez-vous à un professionnel de la santé.

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.

À quoi sert VICTOZA® :

- VICTOZA® est utilisé en association avec de la metformine, avec de la metformine associée à une sulfonylurée, avec de la metformine associée à un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) 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® est utilisé en association avec de la metformine, avec ou sans insuline basale, pour améliorer la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus 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 survenu(e) 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 insulinodépendant ou DID).

Comment fonctionne VICTOZA® :

VICTOZA® appartient à une catégorie de médicaments appelés analogues du GLP-1. VICTOZA® aide votre organisme à produire plus d'insuline lorsque votre glycémie est élevée.

Ce qu'est 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.

Les ingrédients de VICTOZA® sont :
Ingrédient médicinal : liraglutide
Ingrédients non médicinaux : eau pour injection, phénol, phosphate disodique dihydraté et propylène glycol

VICTOZA® est disponible 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.

Ne prenez 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 adénomatose 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 indésirables et pour assurer la bonne utilisation 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 adénomatose 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 de poitrine, 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 de rein;
- vous souffrez de problèmes de foie;
- vous souffrez de problèmes gastro-intestinaux (digestifs);
- vous avez déjà été atteint d'une pancréatite;
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter;
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir;
- vous présentez des vomissements et/ou une diarrhée et/ou une déshydratation graves.

Autres mises en garde :

Effets sur l'appareil digestif et déshydratation
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.

Appareil cardiovasculaire
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 *« Effets secondaires possibles de l'utilisation de VICTOZA® ».*

Enfants et adolescents
Il n'est pas recommandé d'administrer VICTOZA® aux enfants de moins de 10 ans.

Aliments ou liquides pénétrant dans les poumons pendant une anesthésie ou une sédation
Certains patients prenant des médicaments comme VICTOZA® ont présenté des problèmes pendant qu'ils étaient sous anesthésie générale ou sédation lorsque des aliments ou des liquides présents dans leur estomac sont remontés dans les poumons.

Informez votre professionnel de santé que vous prenez VICTOZA® avant de subir une intervention exigeant une anesthésie générale ou une sédation.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Pendant que vous conduisez ou utilisez des outils ou des machines, vous devez éviter d'avoir un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), car cela pourrait réduire votre capacité de concentration. Consultez votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous vous sentez étourdi.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

En particulier, avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants contre le diabète :
- Un médicament à base de sulfonylurée (comme le glibenclamide ou 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 du médicament à base de sulfonylurée.
- De l'insuline. Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) est possible quand vous utilisez VICTOZA® avec de l'insuline, car l'insuline augmente le risque d'hypoglycémie. Consultez la section *« Effets secondaires possibles de l'utilisation de VICTOZA® ».*
- Si vous ne savez pas si les médicaments que vous prenez contiennent une sulfonylurée, posez la question à votre médecin, à votre infirmière éducatrice en diabète ou à votre pharmacien.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses 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® :
Prenez VICTOZA® exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

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. Changez de point d'injection dans la région du corps où vous faites l'injection chaque jour afin de réduire le risque de formation de bosses sous la peau. Vous pouvez vous administrer vous-même les injections à tout moment de la journée (consultez le « *Mode d'emploi du stylo VICTOZA® [liraglutide injectable]* »).

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.

Dose 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 pourrait être augmentée à 1,2 mg une fois par jour si votre glycémie n'est pas maîtrisée. Si celle-ci n'est toujours pas maîtrisée à une dose de 1,2 mg, votre médecin pourrait 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 demandé.

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.

Si vous êtes un enfant ou un adolescent qui commence un traitement par VICTOZA®, votre médecin pourrait vous conseiller de vérifier votre glycémie afin de détecter toute hypoglycémie (taux de sucre trop bas).

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VICTOZA®, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

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, ou présenter un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Veuillez vous reporter à la rubrique *« Fréquents (touchent moins d'un utilisateur sur 10) »* pour connaître les signes précurseurs d'une hypoglycémie.

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.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de VICTOZA® :
Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VICTOZA®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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 courants (touchent plus d'un utilisateur sur dix)
- Envie de vomir (nausées). En général, cet effet disparaît au fil du temps;
- Diarrhée.

Courants (touchent moins d'un utilisateur sur dix)
- Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Cet effet est généralement léger. Il est plus susceptible de se produire si vous prenez également un médicament contre le diabète appelé sulfonylurée. Les signes précurseurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement. Voici quelques-uns de ces signes : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque rapide, envie de vomir, 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 reconnaissez ces signes précurseurs. 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;
- Anorexie;
- Perte d'appétit;
- Maux de tête;
- Étourdissements;
- Vomissements;
- Éructations;
- Indigestion;
- Inflammation de l'estomac (gastrite). Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une envie de vomir (nausées) et des vomissements;
- Reflux gastro-œsophagien pathologique. Les signes comprennent 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 courants (touchent moins d'un utilisateur sur cent)
- Urticaire (un type d'éruption cutanée);
- Altération du goût.

Fréquence inconnue
- Retard dans l'évacuation de l'estomac.
- Occlusion intestinale et iléus : affection dans laquelle l'intestin est incapable d'expulser les aliments et les déchets hors du corps (peut causer de la constipation accompagnée d'autres symptômes, comme des douleurs à l'estomac, des ballonnements, des vomissements, etc.).
- Les bosses sous la peau pourraient être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). VICTOZA® pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région qui présente des bosses. Changez de point d'injection à chaque injection pour aider à prévenir ce changement cutané.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT Douleur thoracique ou symptômes de troubles possibles du rythme cardiaque / étourdissements, palpitations, évanouissement ou convulsions. Vous devez obtenir des soins médicaux immédiatement.		✓	✓
RARE Pancréatite / douleur abdominale persistante, intense avec vomissements ou non		✓	
Hypoglycémie grave / désorientation, perte de connaissance ou convulsions		✓	✓
Forme grave de réaction allergique (réaction anaphylactique) avec les symptômes suivants : difficulté à respirer, enflure de la gorge et du visage et rythme cardiaque rapide. 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		✓	

INCONNUE Amyloïdose cutanée : bosses sous la peau		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :
Gardez hors de la portée et de la 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 (entre 2 °C et 8 °C), loin du compartiment du congélateur. Ne le congelez pas.
- 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 toute contamination, infection et fuite et vous assurera également que la dose injectée est exacte.
- Lorsque vous n'utilisez pas le stylo, laissez son capuchon en place. 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®, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) ou peut être obtenu en téléphonant à Novo Nordisk Canada Inc. au 1-800-465-4334.

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Date d'approbation : 21 août 2025

© 2025
Novo Nordisk Canada Inc.

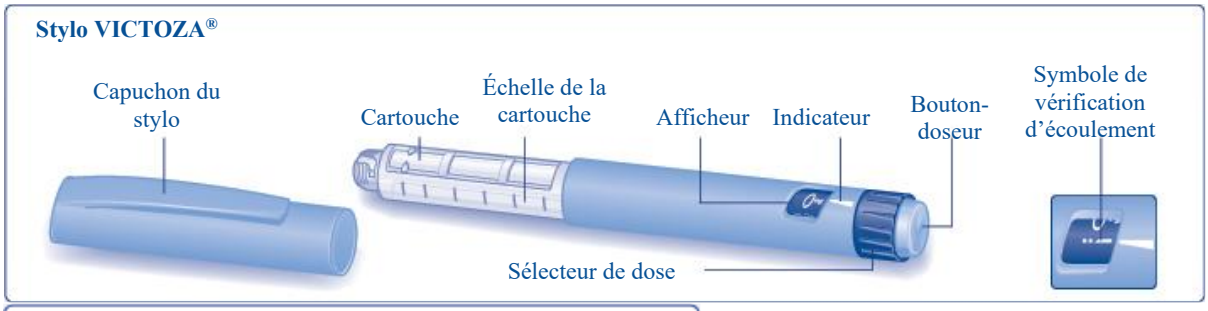
VICTOZA®, **Levemir®** et **NovoFine®** sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

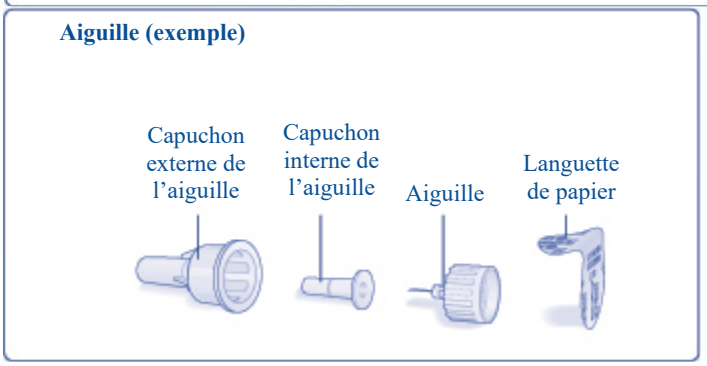
Mode d'emploi du stylo VICTOZA® (liraglutide injectable)

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

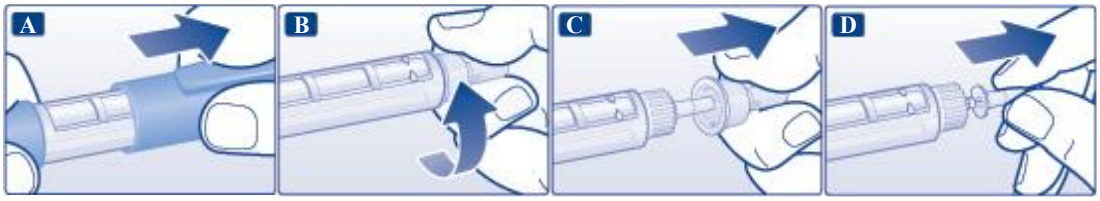
Votre stylo VICTOZA® contient 18 mg de liraglutide. Vous pouvez sélectionner des doses de 0,6 mg, de 1,2 mg ou de 1,8 mg. Le stylo VICTOZA® est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine® d'une longueur maximale de 8 mm et d'un calibre aussi petit que 32G.

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.





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 de papier d'une aiguille jetable neuve. 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**

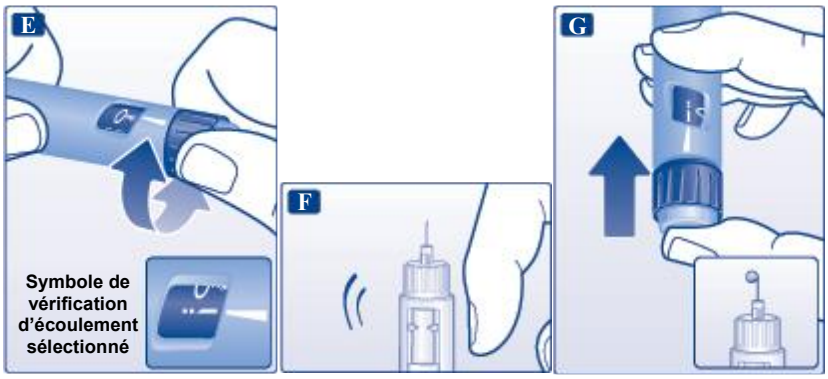
réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite de liraglutide, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne.

⚠ 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 chaque fois que vous utilisez 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-doseur 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 neuf.

⚠ Si vous avez échappé votre stylo sur une surface dure ou que vous soupçonnez une anomalie, mettez une aiguille jetable neuve 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-doseur, 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 stylo neuf et injectez le reste de la dose afin de la compléter.

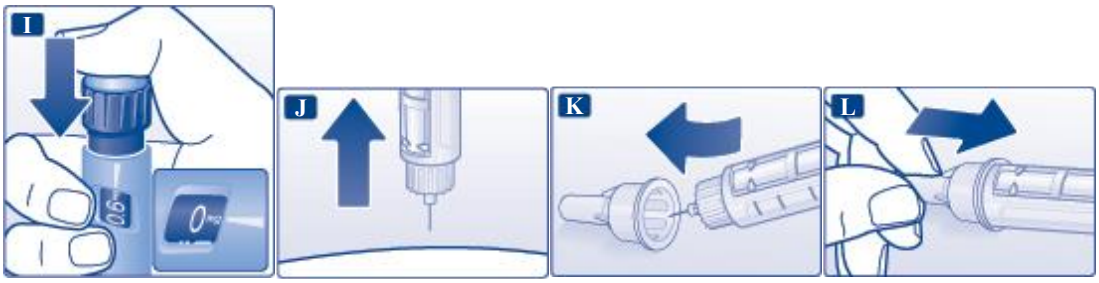
Vous pouvez diviser votre dose entre le stylo que vous utilisez actuellement et un stylo neuf uniquement si vous avez reçu une formation ou des conseils de la part de votre professionnel de la santé. Utilisez une calculatrice pour déterminer les doses. Si vous ne divisez pas la dose correctement, vous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

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

⚠ 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-doseur 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-doseur enfoncé et laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins six secondes. Vous vous assurerez 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.