

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Victoza 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 6 mg de liraglutide*. Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml.

* peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) produit par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (injection).
Solution isotonique, incolore et limpide ; pH=8,15.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Victoza est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique :

en association avec :

- la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée.

en association avec :

- la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg par jour. Après au moins une semaine de traitement, la dose devra être augmentée à 1,2 mg. En fonction de la réponse clinique, après au moins une semaine de traitement, certains patients pourront être amenés à bénéficier d'une augmentation de la dose de 1,2 mg à 1,8 mg afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Une dose quotidienne supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée.

Victoza peut être utilisé en association à un traitement existant par metformine ou à une association de metformine et de thiazolidinedione. Le traitement par metformine et thiazolidinedione peut alors être poursuivi à la même dose.

Victoza peut être utilisé en association à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou une association de metformine et de sulfamide hypoglycémiant. Lorsque Victoza est associé à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose de Victoza. Toutefois, lorsque Victoza est associé initialement à un sulfamide hypoglycémiant, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant.

Populations particulières

Patients âgés (> 65 ans) : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine $\leq 60-90$ ml/min). L'expérience de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 ml/min) est très limitée et il n'y a pas d'expérience de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). Victoza ne peut être actuellement recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère, y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques : l'expérience de ce traitement chez les patients à tous les stades de l'insuffisance hépatique est actuellement trop limitée pour recommander une utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez l'enfant : ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

Victoza **ne doit pas** être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Victoza doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Victoza peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections de Victoza à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée. Pour les modalités d'administration plus détaillées, consulter la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Victoza ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

L'expérience chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive de classe I ou II NYHA (New York Heart Association) est limitée. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV NYHA.

L'expérience chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin et une gastroparésie diabétique est limitée, Victoza n'est donc pas recommandé chez ces patients. L'utilisation de Victoza est associée à des effets indésirables gastro-intestinaux passagers tels que nausées, vomissements et diarrhées.

L'utilisation d'autres analogues du GLP-1 a été associée à un risque de pancréatite. Peu de cas de pancréatites aiguës ont été rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë, à savoir une douleur abdominale intense et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, Victoza et tout autre médicament potentiellement mis en cause doivent être arrêtés.

Des effets indésirables thyroïdiens, comprenant augmentation de la calcitoninémie, goitre et néoplasie thyroïdienne, ont été rapportés dans les études cliniques en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par Victoza en association à un sulfamide hypoglycémiant peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.8). Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

In vitro, le liraglutide a montré un très faible potentiel d'interaction pharmacocinétique avec d'autres substances actives se liant au cytochrome P450 ou aux protéines plasmatiques.

Le léger ralentissement de la vidange gastrique observé avec le liraglutide est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Les études d'interactions n'ont pas mis en évidence de retard d'absorption cliniquement significatif. Quelques patients traités par liraglutide ont signalé au moins un épisode diarrhéique sévère. Une diarrhée peut influencer l'absorption concomitante des médicaments pris par voie orale.

Paracétamol

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale au paracétamol après administration d'une dose unique de 1 000 mg. La C_{\max} du paracétamol a diminué de 31 % et le t_{\max} médian a été retardé jusqu'à 15 min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de prise concomitante de paracétamol.

Atorvastatine

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine de façon cliniquement significative après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie d'atorvastatine n'est nécessaire en cas d'administration avec du liraglutide. Avec le liraglutide, la C_{\max} de l'atorvastatine a diminué de 38 % et le t_{\max} médian a été retardé, passant de 1 h à 3 h.

Griséofulvine

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à la griséofulvine après administration d'une dose unique de 500 mg de griséofulvine. La C_{\max} de la griséofulvine a augmenté de 37 % et le t_{\max} médian n'a pas changé. Aucun ajustement de la posologie de griséofulvine et des autres composés à solubilité faible et perméabilité élevée n'est nécessaire.

Lisinopril et digoxine

Après administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril ou de 1 mg de digoxine avec du liraglutide, l'ASC du lisinopril et de la digoxine a été respectivement réduite de 15 % et 16 % et leur C_{\max} respective a diminué de 27 % et 31 %. Avec le liraglutide, le t_{\max} médian du lisinopril a été retardé, passant de 6 h à 8 h, alors que le t_{\max} médian de la digoxine passait de 1 h à 1,5 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement des posologies de lisinopril ou de digoxine n'est nécessaire.

Contraceptifs oraux

Après administration d'une dose unique d'un contraceptif oral, le liraglutide a diminué la C_{\max} de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 12 et 13 % respectivement. Pour les deux composés, le t_{\max} a été retardé de 1,5 h avec le liraglutide. Aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition générale à l'éthinylestradiol et au levonorgestrel n'a été observé. L'effet contraceptif n'est donc apparemment pas modifié par l'administration concomitante de liraglutide.

Warfarine

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée. Une interaction cliniquement significative avec des substances actives peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue. Lors de l'initiation du liraglutide chez les patients sous warfarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'INR (rapport normalisé international).

Insuline

L'association du liraglutide à l'insuline n'a pas été étudiée, elle n'est donc pas recommandée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Victoza chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Victoza ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, période durant laquelle il est recommandé d'utiliser de l'insuline. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par Victoza devra être interrompu.

Allaitement

L'éventualité du passage de liraglutide dans le lait maternel n'est pas connue. Les études animales ont montré que le liraglutide et les métabolites à forte homologie structurale étaient peu transférés dans le lait. Des études non cliniques réalisées chez des jeunes rats allaités ont mis en évidence un ralentissement de la croissance néonatale lié au traitement (voir rubrique 5.3). En raison du manque d'expérience, Victoza ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

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

4.8 Effets indésirables

Dans cinq études cliniques de grande envergure et menées sur le long terme, plus de 2 500 patients ont été traités, soit par Victoza seul, soit par Victoza en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à la metformine associée à la rosiglitazone.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant les études cliniques étaient les affections gastro-intestinales : les nausées et les diarrhées étaient très fréquentes, alors que les vomissements, la constipation, les douleurs abdominales et la dyspepsie étaient fréquents. Ces effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement par Victoza. Ces réactions s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Les céphalées et les rhinopharyngites étaient fréquentes également. De plus, les hypoglycémies étaient fréquentes, voire très fréquentes lorsque Victoza était associé à un sulfamide hypoglycémiant. Les cas d'hypoglycémie majeure ont principalement été observés en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant.

Le tableau 1 répertorie les effets indésirables identifiés lors des études de phase 3 réalisées avec Victoza utilisé en association. Ce tableau présente les effets indésirables survenus avec une fréquence $> 5\%$ dans le cas où la fréquence était plus élevée chez les patients traités par Victoza que chez les patients traités par le comparateur. Il indique également les effets indésirables survenus avec une fréquence $\geq 2\%$ si cette fréquence était plus de deux fois supérieure à celle observée chez les sujets traités par le comparateur.

Tableau 1 Effets indésirables identifiés lors des études de phase 3 contrôlées à long terme

Effet indésirable	Fréquence de l'effet indésirable par groupe de traitement			
	Liraglutide en association à	Liraglutide en association au	Liraglutide en association à la	Liraglutide en association à la

	la metformine	glimépiride	metformine et au glimépiride	metformine et à la rosiglitazone
Infections et infestations				
Rhinopharyngite		Fréquent		Fréquent
Bronchite			Fréquent	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypoglycémie		Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Anorexie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Diminution de l'appétit	Fréquent			Fréquent
Affections du système nerveux				
Céphalées	Très fréquent		Fréquent	Fréquent
Vertiges	Fréquent			
Affections gastro-intestinales				
Nausées	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Diarrhée	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Dyspepsie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleur abdominale haute			Fréquent	
Constipation		Fréquent	Fréquent	Fréquent
Gastrite	Fréquent			
Flatulences				Fréquent
Distension abdominale				Fréquent
Reflux gastro-œsophagien				Fréquent
Gêne abdominale		Fréquent		
Mal de dents			Fréquent	
Gastro-entérite virale				Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue				Fréquent
Pyrexie				Fréquent

Lors d'une étude clinique réalisée avec Victoza en monothérapie, la fréquence des hypoglycémies observées avec Victoza était inférieure à celle rapportée pour les patients traités par le comparateur actif (glimépiride). Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les affections gastro-intestinales et les infections et infestations.

Hypoglycémie

La plupart des épisodes d'hypoglycémie confirmée observés au cours des études cliniques étaient mineurs. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été observé durant l'étude réalisée avec Victoza utilisé en monothérapie. Les cas d'hypoglycémie majeure peuvent survenir peu fréquemment avec Victoza et ont principalement été observés lorsque Victoza était associé à un sulfamide

hypoglycémiant (0,02 cas/patient-année). Quelques rares épisodes d'hypoglycémie (0,001 cas/patient-année) ont été observés lors de l'administration de Victoza en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Lorsque Victoza était associé à la metformine, 20,7 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux et 12,6 % des patients au moins un épisode diarrhéique. Lorsque Victoza était associé à un sulfamide hypoglycémiant, 9,1 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux et 7,9 % des patients au moins un épisode diarrhéique. La plupart de ces épisodes étaient d'intensité légère à modérée et dose-dépendants. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées en début de traitement, la fréquence et l'intensité de celles-ci ont diminué avec la poursuite du traitement.

Les patients > 70 ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par liraglutide.

Les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine \leq 60-90 ml/min) peuvent être plus sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par liraglutide.

Sorties d'étude

Dans les études contrôlées à long terme (26 semaines ou plus), l'incidence des sorties d'étude dues aux effets indésirables était de 7,8 % chez les patients traités par Victoza et de 3,4 % chez les patients traités par le comparateur. Chez les patients traités par Victoza, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient les nausées (2,8 % des patients) et les vomissements (1,5 %).

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par Victoza peuvent développer des anticorps anti-liraglutide. En moyenne, 8,6 % des patients ont développé des anticorps. L'apparition d'anticorps n'a pas été associée à une perte d'efficacité de Victoza.

Quelques cas (0,05 %) d'angioedème ont été rapportés au cours des études cliniques à long terme menées avec Victoza.

Réactions au site d'injection

Lors des études cliniques contrôlées à long terme (26 semaines ou plus), environ 2 % des patients traités par Victoza ont rapporté une réaction au site d'injection. Ces réactions étaient généralement de faible intensité et n'ont pas conduit à l'arrêt de Victoza.

Pancréatite

Lors des études cliniques à long terme réalisées avec Victoza, peu de cas (< 0,2 %) de pancréatite aiguë ont été observés. Une relation de causalité entre Victoza et la pancréatite ne peut être ni établie ni exclue.

Evénements thyroïdiens

Le taux global des effets indésirables thyroïdiens dans toutes les études de durée intermédiaire et à long terme était respectivement de 33,5, 33,0 et 21,7 événements pour 1 000 patients-année d'exposition pour l'ensemble des groupes liraglutide, placebo et tous comparateurs ; respectivement 5,4, 2,1 et 0,8 événements concernaient des effets indésirables thyroïdiens sévères.

Chez les patients traités par le liraglutide, les néoplasies thyroïdiennes, l'augmentation de la calcitoninémie et les goitres ont été les effets indésirables thyroïdiens les plus fréquents. Ils ont été rapportés respectivement chez 0,5 %, 1 % et 0,8 % des patients.

4.9 Surdosage

Lors d'une étude clinique réalisée avec Victoza, un patient diabétique de type 2 a reçu par voie sous-cutanée une dose unique de 17,4 mg de Victoza (soit 10 fois la dose d'entretien maximale recommandée de 1,8 mg). Ce surdosage a provoqué des nausées et des vomissements importants mais

pas d'hypoglycémie. Le patient s'est rétabli sans complication.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments réduisant le glucose sanguin, à l'exclusion des insulines, code ATC : A10BX07

Mécanisme d'action

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 présentant 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain qui se lie et active le récepteur du GLP-1. Le récepteur du GLP-1 est la cible du GLP-1 natif, une hormone incrétine endogène qui potentialise de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Contrairement au GLP-1 natif, le liraglutide possède chez l'homme un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique permettant son administration en une fois par jour. Après administration sous-cutanée, le profil d'action prolongée fait intervenir trois mécanismes : une auto-agrégation qui permet une absorption lente, une liaison à l'albumine et une stabilité accrue vis-à-vis de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) et de l'enzyme endopeptidase neutre (EPN), ce qui se traduit par une longue demi-vie plasmatique.

L'action du liraglutide résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation de la formation d'AMPC (adénosine monophosphate cyclique). Le liraglutide stimule la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante. Il diminue simultanément la sécrétion excessive de glucagon, également de façon glucose-dépendante. Ainsi, quand la glycémie est élevée, la sécrétion d'insuline est stimulée et la sécrétion de glucagon est inhibée. Inversement, lors d'une hypoglycémie, le liraglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion du glucagon. Le mécanisme de diminution de la glycémie entraîne également un léger ralentissement de la vidange gastrique. Le liraglutide réduit le poids et la masse grasse par des mécanismes diminuant la sensation de faim et les apports énergétiques.

Effets pharmacodynamiques

Le liraglutide a une durée d'action de 24 heures. Il améliore le contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 en diminuant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale.

Efficacité clinique

Cinq études cliniques, contrôlées, randomisées, en double aveugle ont été réalisées afin d'évaluer les effets de Victoza sur le contrôle glycémique. Le traitement par Victoza a permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative de l'HbA_{1c} (hémoglobine glycosylée A_{1c}), de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport au placebo.

Ces études ont inclus 3 978 patients diabétiques de type 2 (2 501 patients traités par Victoza), 53,7 % étaient des hommes et 46,3 % des femmes. 797 patients (508 traités par Victoza) étaient âgés \geq 65 ans et 113 patients (66 traités par Victoza) étaient âgés \geq 75 ans.

Une étude complémentaire, contrôlée, randomisée, en ouvert, a été menée afin de comparer le liraglutide à l'exénatide.

Contrôle glycémique

A 26 semaines, Victoza en association à la metformine, au glimépiride, ou en association à la metformine et rosiglitazone, a permis une diminution statistiquement significative ($p < 0,0001$) et durable de l'HbA_{1c} par rapport aux patients sous placebo (tableaux 2 et 3).

Tableau 2 Résultats de deux études sur 26 semaines. Victoza en association à la metformine et Victoza en association au glimépiride.

Traitement en association à la metformine	liraglutide 1,8 mg + metformine ³	liraglutide 1,2 mg + metformine ³	placebo + metformine ³	Glimépiride ² + metformine ³
n	242	240	121	242
HbA_{1c} moyenne (%)				
A l'inclusion	8,4	8,3	8,4	8,4
Variation par rapport à l'inclusion	-1,00	-0,97	0,09	-0,98
Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %				
Totalité des patients	42,4	35,3	10,8	36,3
Patients précédemment traités par un ADO	66,3	52,8	22,5	56,0
Poids moyen (kg)				
A l'inclusion	88,0	88,5	91,0	89,0
Variation par rapport à l'inclusion	-2,79	-2,58	-1,51	0,95
Traitement en association au glimépiride	liraglutide 1,8 mg + glimépiride ²	liraglutide 1,2 mg + glimépiride ²	placebo + glimépiride ²	rosiglitazone ¹ + glimépiride ²
n	234	228	114	231
HbA_{1c} moyenne (%)				
A l'inclusion	8,5	8,5	8,4	8,4
Variation par rapport à l'inclusion	-1,13	-1,08	0,23	-0,44
Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %				
Totalité des patients	41,6	34,5	7,5	21,9
Patients précédemment traités par un ADO	55,9	57,4	11,8	36,1
Poids moyen (kg)				
A l'inclusion	83,0	80,0	81,9	80,6
Variation par rapport à l'inclusion	-0,23	0,32	-0,10	2,11

¹ Rosiglitazone 4 mg/jour, ² glimépiride 4 mg/jour, ³ metformine 2 000 mg/jour,

Tableau 3 Résultats de deux études sur 26 semaines. Victoza en association à la metformine + rosiglitazone et Victoza en association au glimépiride + metformine.

Traitement en association à la metformine + rosiglitazone	liraglutide 1,8 mg + metformine ² + rosiglitazone ³	liraglutide 1,2 mg + metformine ² + rosiglitazone ³	placebo + metformine ² + rosiglitazone ³	N/A
n	178	177	175	
HbA_{1c} moyenne (%)				
A l'inclusion	8,56	8,48	8,42	
Variation par rapport à l'inclusion	-1,48	-1,48	-0,54	
Pourcentage de patients ayant atteint				

un taux d'HbA_{1c} < 7 %			
Totalité des patients	53,7	57,5	28,1
Poids moyen (kg)			
A l'inclusion	94,9	95,3	98,5
Variation par rapport à l'inclusion	-2,02	-1,02	0,60
Traitement en association à la metformine + glimépiride	liraglutide 1,8 mg + metformine² + glimépiride⁴	N/A	Placebo + metformine² + glimépiride⁴
Insuline glargine¹ + metformine² + glimépiride⁴			
n	230		114
			232
HbA_{1c} moyenne (%)			
A l'inclusion	8,3		8,3
Variation par rapport à l'inclusion	-1,33		-0,24
			8,1
			-1,09
Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %			
Totalité des patients	53,1		15,3
			45,8
Poids moyen (kg)			
A l'inclusion	85,8		85,4
Variation par rapport à l'inclusion	-1,81		-0,42
			1,62

¹ La dose d'insuline glargine a été déterminée en ouvert, suivant le schéma de titration ci-après. L'adaptation de la dose de l'insuline glargine était gérée par le patient suite aux instructions de l'investigateur.

Schéma de titration de l'insuline glargine

Auto-contrôles de la GAJ (glycémie à jeun)	Augmentation de la dose de l'insuline glargine dose (U)
Objectif : $\leq 5,5$ mmol/l (≤ 100 mg/dl)	Aucun ajustement
$> 5,5$ and $< 6,7$ mmol/l (> 100 and < 120 mg/dl)	0 – 2 U ^a
$\geq 6,7$ mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 U

^a En accord avec les recommandations individuelles de l'investigateur lors de la précédente visite, cela dépend par exemple si le sujet a fait une hypoglycémie.

² Metformine 2 000 mg/jour; ³ rosiglitazone 4 mg deux fois/jour; ⁴ glimépiride 4 mg/jour.

Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution de l'HbA_{1c}

Victoza en association à la metformine, au glimépiride ou à la metformine et rosiglitazone, a permis à un nombre significativement plus grand de patients d'atteindre un taux d'HbA_{1c} $\leq 6,5$ % à 26 semaines, par rapport aux patients ayant reçu ces médicaments seuls ($p \leq 0,0001$).

Glycémie à jeun

Victoza en monothérapie ou en association à un ou deux antidiabétiques oraux a permis une diminution de la glycémie à jeun de 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Cette diminution a été observée dès les deux premières semaines de traitement.

Glycémie postprandiale

Victoza diminue la glycémie postprandiale des trois principaux repas de 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

Fonction bêta-cellulaire

Les études cliniques réalisées avec Victoza mettent en évidence une amélioration de la fonction bêta-cellulaire sur la base de mesures telles que le modèle d'homéostasie de la fonction bêta-cellulaire

(HOMA-B) et le rapport proinsuline/insuline. Une amélioration de la première et de la deuxième phase de sécrétion d'insuline après 52 semaines de traitement par Victoza a été démontrée dans un sous-groupe de patients présentant un diabète de type 2 (n=29).

Poids

Victoza en association à la metformine, à la metformine et glimépiride ou à la metformine et rosiglitazone, a permis une diminution durable du poids de 1,0 kg à 2,8 kg pendant toute la durée des études.

Une perte de poids plus importante a été observée chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé à l'inclusion.

Pression artérielle

Sur toute la durée des études, Victoza a permis une diminution moyenne de la pression artérielle systolique de 2,3 à 6,7 mmHg par rapport à l'inclusion. Victoza a permis une diminution moyenne de la pression artérielle systolique de 1,9 à 4,5 mmHg par rapport aux comparateurs actifs.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du liraglutide administré par voie sous-cutanée est lente. La concentration sérique maximale est atteinte entre 8 et 12 heures après injection. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 0,6 mg de liraglutide, la concentration sérique maximale estimée était de 9,4 nmol/l. Après administration de 1,8 mg de liraglutide, la concentration moyenne du liraglutide à l'état d'équilibre ($ASC_{\tau/24}$) était d'environ 34 nmol/l. L'exposition au liraglutide a augmenté proportionnellement à la dose. Le coefficient de variation intra-individuel de l'ASC du liraglutide était de 11 % après administration d'une dose unique.

La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55 %.

Distribution

Après administration sous-cutanée, le volume de distribution apparent est de 11 à 17 l. Après administration intraveineuse du liraglutide, le volume de distribution moyen est de 0,07 l/kg. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98 %).

Métabolisme

Dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [³H]-liraglutide radiomarqué à des sujets sains, le principal composant plasmatique était le liraglutide intact. Deux métabolites plasmatiques mineurs ont été détectés ($\leq 9\%$ et $\leq 5\%$ de la radioactivité plasmatique totale). Le liraglutide est métabolisé de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme étant la voie d'élimination principale.

Élimination

Après administration d'une dose de [³H]-liraglutide, le liraglutide intact n'a pas été détecté dans les urines ni dans les fèces. Seule une proportion minimale de la radioactivité administrée a été excrétée dans les urines ou dans les fèces sous forme de métabolites issus du liraglutide (6 % et 5 % respectivement). La radioactivité urinaire et fécale a été principalement excrétée pendant les 6 à 8 premiers jours, sous la forme de trois métabolites mineurs.

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de liraglutide, la clairance moyenne est d'environ 1,2 l/h avec une demi-vie d'élimination d'environ 13 heures.

Populations particulières

Patients âgés : l'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide d'après les résultats d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains et les résultats de l'analyse des données pharmacocinétiques issues d'une population de patients (18 à 80 ans).

Sexe : le sexe n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide d'après les résultats de l'analyse des données pharmacocinétiques issues d'une population de patients de sexe masculin et féminin et d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains.

Origine ethnique : l'origine ethnique n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique réalisée sur une population incluant des sujets d'ethnie blanche, noire, asiatique et hispanique.

Obésité : l'analyse pharmacocinétique de population suggère que l'indice de masse corporelle (IMC) n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide.

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique du liraglutide a été évaluée chez des sujets présentant un degré variable d'insuffisance hépatique dans une étude en dose unique. L'exposition au liraglutide a diminué de 13-23 % chez les sujets qui présentaient une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains.

L'exposition était significativement diminuée (44 %) chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh > 9).

Insuffisance rénale : l'exposition au liraglutide s'est révélée plus faible chez les sujets qui présentaient une insuffisance rénale par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'exposition au liraglutide a diminué de 33 %, 14 %, 27 % et 28 % chez les sujets présentant respectivement une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Cl_{cr} 50-80 ml/min), modérée (Cl_{cr} 30-50 ml/min), sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) et en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Des tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde ont été observées lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris. Chez le rat, aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été observée. Ces tumeurs n'ont pas été observées chez des singes traités pendant 20 mois. Ces résultats décrits chez les rongeurs sont dus à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est probablement faible mais ne peut pas être complètement exclue. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été identifié.

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet délétère direct sur la fertilité mais une légère augmentation des morts embryonnaires précoces a été observée à la dose la plus élevée. L'administration de Victoza en milieu de gestation a entraîné une perte de poids maternelle et une diminution de la croissance fœtale, avec des effets ambigus sur la cage thoracique chez le rat et une modification du squelette chez le lapin. Chez les rats exposés à Victoza, on a observé un ralentissement de la croissance néonatale, qui a persisté après le sevrage chez le groupe recevant des doses élevées. On ne sait pas si le retard de croissance des jeunes rats est imputable à une consommation de lait réduite due à un effet direct du GLP-1 ou à une baisse de la production de lait maternel induite par une réduction de l'apport calorique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique dihydraté
Propylène glycol
Phénol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Certaines substances mélangées à Victoza peuvent entraîner une dégradation du liraglutide. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après première utilisation : 1 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

A conserver à distance du compartiment de congélation.

Après première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche (verre type 1) munie d'un piston (bromobutyle) et d'un bouchon (bromobutyle/polyisoprène) contenu dans un stylo prérempli multidose jetable en polyoléfine et polyacétal.

Chaque stylo contient 3 ml de solution, délivrant 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

Boîtes de 1, 2, 3, 5 ou 10 stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Victoza ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.

Victoza ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Victoza peut être administré avec des aiguilles d'une longueur maximale de 8 mm et un diamètre minimal de 32G. Le stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine ou NovoTwist.

Les aiguilles d'injection ne sont pas fournies.

Le patient doit être averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille d'injection conformément à la réglementation en vigueur après chaque injection et conserver le stylo Victoza sans aiguille d'injection attachée. Ceci prévient les risques de contamination, d'infection et de fuite. Cela garantit également la précision du dosage.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danemark

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescrite médicale.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 7.0 présentée dans le Module 1.8.1 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, est en place et fonctionne avant de mettre le médicament sur le marché et pendant qu'il est commercialisé.

Plan de Gestion du Risque

Le titulaire de l'AMM s'engage à effectuer les études et actions de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 5.0 du Plan de Gestion du Risque (PGR) présenté dans le Module 1.8.2 du dossier de demande d'AMM, ainsi que dans toutes les mises à jour du PGR ultérieures acceptées par le CHMP.

Conformément aux recommandations du CHMP (Guidelines on Risk Management Systems for medicinal products for human use), le PGR mis à jour devra être soumis avec les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise

- Dès réception d'une nouvelle information pouvant impacter les spécifications en cours relatives à la tolérance, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation du risque
- Dans un délai de 60 jours à compter d'une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque)
- A la demande de l'EMA

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Victoza 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli
Liraglutide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml contient 6 mg de liraglutide. Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli.

1 stylo
2 stylos
3 stylos
5 stylos
10 stylos

Chaque stylo contient 3 ml de solution, délivrant 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

Le stylo Victoza est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine et NovoTwist.
Les aiguilles ne sont pas fournies

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas conserver le stylo avec une aiguille attachée.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Jeter le stylo 1 mois après la première utilisation.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Après première utilisation du stylo, à conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Victoza

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Victoza 6 mg/ml solution injectable
Liraglutide
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Victoza 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli liraglutide

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Victoza et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Victoza
3. Comment utiliser Victoza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Victoza
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VICTOZA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

La substance active de Victoza est le liraglutide. Le liraglutide aide votre organisme à réduire votre taux de sucre dans le sang uniquement quand celui-ci est trop élevé. Il ralentit également le passage des aliments dans votre estomac.

Victoza est utilisé pour traiter le diabète de type 2 lorsque :

- la metformine seule ou un sulfamide hypoglycémiant seul (comme le glimépiride ou le glibenclamide) utilisé à la dose maximale n'est plus suffisant pour contrôler votre taux de sucre dans le sang.
- la metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant (comme le glimépiride ou le glibenclamide) ou la metformine associée à une glitazone (telle que la rosiglitazone ou la pioglitazone) ne sont plus suffisants pour contrôler votre taux de sucre dans le sang.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VICTOZA

N'utilisez jamais Victoza

- si vous êtes allergique (hypersensible) au liraglutide ou à l'un des autres composants contenus dans Victoza (décrits à la section 6, « Que contient Victoza »).

Faites attention avec Victoza

- si vous prenez également un sulfamide hypoglycémiant (comme le glimépiride ou le glibenclamide), votre médecin pourra vous demander de contrôler votre taux de sucre dans le sang. Ce contrôle aidera votre médecin à décider si votre dose de sulfamide hypoglycémiant doit être modifiée.

Vous ne devez pas utiliser Victoza si vous avez un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique. Victoza ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

L'utilisation de Victoza n'est pas recommandée chez les patients ayant une maladie inflammatoire de l'intestin et/ou une gastroparésie diabétique.

Si vous ressentez des symptômes d'une pancréatite aiguë, comme une douleur abdominale intense et persistante, consultez votre médecin.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Prévenez en particulier votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous utilisez des médicaments pour traiter le diabète contenant l'une des substances actives suivantes :

- insuline. Victoza n'est pas recommandé si vous utilisez de l'insuline.
- un sulfamide hypoglycémiant (comme le glimépiride ou le glibenclamide). Vous pouvez faire une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) si vous utilisez Victoza en association à un sulfamide hypoglycémiant car les sulfamides hypoglycémians augmentent le risque d'hypoglycémie. Lorsque vous utilisez cette association de médicaments pour la première fois, votre médecin pourra vous demander de réduire votre dose de sulfamide hypoglycémiant. Veuillez consulter la section 4, qui décrit les signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang.

Aliments et boissons

Vous pouvez utiliser Victoza indépendamment des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez une grossesse, prévenez votre médecin. Victoza ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. On ne sait pas si Victoza peut nuire au fœtus.

Le passage de Victoza dans le lait maternel n'est pas établi. N'utilisez pas Victoza si vous allaitez.

Si vous être enceinte ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous conduisez un véhicule, utilisez des outils ou des machines, vous devez éviter d'avoir un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) car celui-ci peuvent réduire votre capacité de concentration. Votre médecin vous indiquera comment faire.

3. COMMENT UTILISER VICTOZA

Utilisez toujours Victoza exactement comme votre médecin vous a demandé de le faire. En cas de doute, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

- La dose initiale est de **0,6 mg** une fois par jour, pendant au moins une semaine.
- Votre médecin vous indiquera quand augmenter votre dose à **1,2 mg** une fois par jour.
- Votre médecin pourra vous demander d'augmenter encore votre dose à **1,8 mg** une fois par jour si la dose de 1,2 mg ne permet pas de contrôler votre glycémie de façon satisfaisante.

Ne modifiez pas votre dose, sauf si votre médecin vous demande de le faire.

Victoza doit être administré par injection sous la peau (en sous-cutané). Ne l'injectez pas directement dans une veine ou dans un muscle. Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le dessus de la cuisse, le ventre (abdomen) ou le haut du bras.

Vous pouvez faire vous-même votre injection, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Lorsque que vous avez identifié le moment de la journée qui vous convient le mieux, il est préférable de réaliser votre injection de Victoza à peu près à ce même moment chaque jour.

Avant d'utiliser le stylo pour la première fois, votre médecin ou votre infirmière vous expliquera

comment l'utiliser.

Vous trouverez des instructions d'utilisation détaillées au dos de cette notice.

Si vous avez utilisé plus de Victoza que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Victoza que vous n'auriez dû, prévenez immédiatement votre médecin. Vous pourrez avoir besoin d'un traitement médical. Une dose trop importante de Victoza peut entraîner des nausées ou des vomissements.

Si vous oubliez d'utiliser Victoza

Si vous oubliez une dose, prenez Victoza dès que vous vous en rendez compte.

Toutefois, si plus de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre Victoza, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée, mais prenez votre dose habituelle le lendemain.

Ne prenez pas de dose supplémentaire ou n'augmentez pas la dose du jour suivant pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Victoza

N'arrêtez pas d'utiliser Victoza sans avoir consulté votre médecin. Si vous arrêtez de le prendre, votre taux de sucre dans le sang pourra augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Victoza peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables surviennent à certaines fréquences définies comme suit :

- très fréquent : survient chez plus de 1 utilisateur sur 10
- fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 100
- peu fréquent : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- rare : survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
- très rare : survient chez moins de 1 utilisateur sur 10 000
- indéterminé : la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

Effets indésirables très fréquents

- Nausées. Cela disparaît généralement avec le temps.
- Diarrhées. Cela disparaît généralement avec le temps.

Effets indésirables fréquents

- Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Les signes qui annoncent un faible taux de sucre dans le sang peuvent apparaître soudainement et peuvent être les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels, somnolence, faiblesse, nervosité, anxiété, confusion, difficultés de concentration, tremblement. Votre médecin vous expliquera comment traiter un faible taux de sucre dans le sang et ce que vous devez faire si vous remarquez ces signes annonciateurs. Si vous prenez déjà un médicament de type sulfamide hypoglycémiant quand vous commencez à utiliser Victoza, votre médecin pourra vous demander de réduire votre dose de sulfamide hypoglycémiant.
- Maux de tête
- Vomissements
- Indigestion
- Inflammation de l'estomac (gastrite), se traduisant notamment par des douleurs d'estomac, des nausées et des vomissements.
- Reflux gastro-œsophagien (RGO), se traduisant notamment par une brûlure d'estomac.
- Ventre (abdomen) douloureux ou gonflé

- Gêne abdominale
- Infection virale de l'estomac
- Constipation
- Gaz (flatulences)
- Diminution de l'appétit
- Bronchite
- Rhume
- Sensation de vertige
- Fatigue
- Fièvre
- Maux de dents
- Réactions au site d'injection (comme ecchymose, douleur, irritation, démangeaison et éruption cutanée)

Effets indésirables peu fréquents

- Pancréatite

Effets indésirables rares

- Angioœdème

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VICTOZA

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

Ne pas utiliser Victoza après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Avant ouverture :

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver à distance du compartiment de congélation.

En cours d'utilisation :

Vous pouvez conserver le stylo pendant 1 mois à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) à distance du compartiment de congélation. Ne pas congeler. Lorsque vous n'utilisez pas votre stylo, laissez le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Victoza si la solution n'est pas limpide et incolore.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Victoza

- La substance active est le liraglutide. Un ml de solution injectable contient 6 mg de liraglutide. Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide.
- Les autres composants sont le phosphate disodique dihydraté, le propylène glycol, le phénol et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Victoza et contenu de l'emballage extérieur

Victoza se présente sous la forme d'une solution injectable incolore et limpide en stylo prérempli. Chaque stylo contient 3 ml de solution, délivrant 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

Victoza est disponible en boîtes de 1, 2, 3, 5 ou 10 stylos. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’European Medicines Agency (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

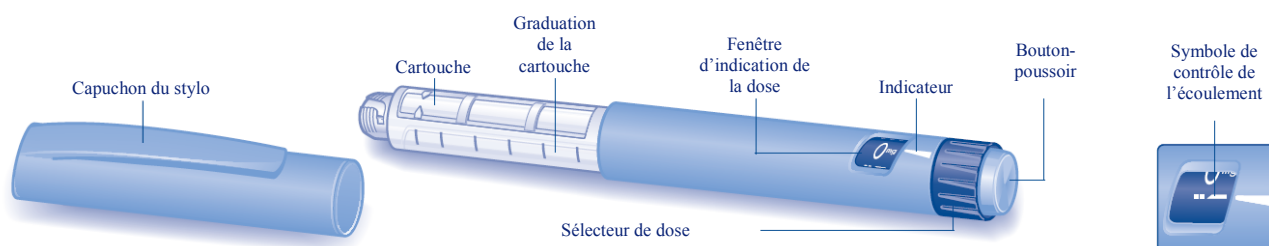
Instructions d'utilisation du stylo Victoza

Veillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser votre stylo Victoza.

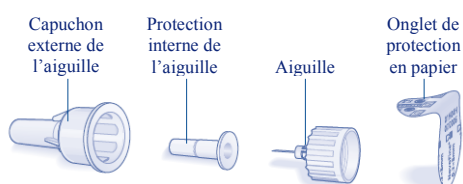
Votre stylo Victoza contient 18 mg de liraglutide. Vous pouvez sélectionner des doses de 0,6 mg, 1,2 mg et 1,8 mg.

Le stylo Victoza est conçu pour être utilisé avec des aiguilles jetables NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32G.

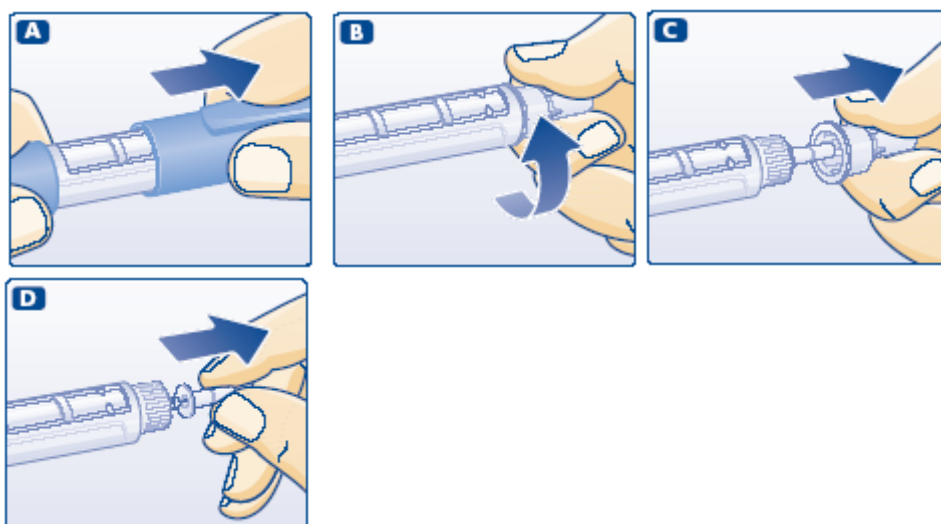
StyloVictoza®



Aiguille (exemple)



Préparation de votre stylo Victoza



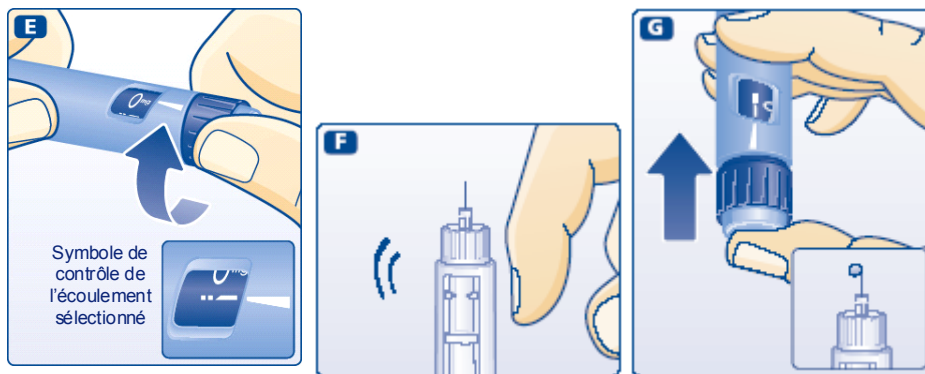
- A.** Retirez le capuchon du stylo.
- B.** Retirez l'onglet de protection en papier d'une aiguille jetable neuve. Vissez directement et solidement l'aiguille sur votre stylo.
- C.** Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.

D. Retirez la protection interne de l'aiguille et jetez-la.

- △ Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- △ Prenez garde à ne pas plier ou abîmer l'aiguille.
- △ Ne remettez jamais la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille. Cela réduit le risque de vous blesser avec l'aiguille.

Vérification de l'écoulement

Vérifiez toujours l'écoulement comme indiqué ci-dessous, avant d'effectuer une injection avec un stylo neuf.



- E.** Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le symbole de contrôle de l'écoulement se trouve en face de l'indicateur.
- F.** Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et tapotez doucement la cartouche avec votre doigt plusieurs fois. Cela fera remonter les bulles d'air vers le haut de la cartouche.
- G.** Gardez l'aiguille toujours pointée vers le haut et appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que le 0 mg se trouve en face de l'indicateur. Répétez les étapes **E** à **G** jusqu'à l'apparition d'une goutte de liraglutide au bout de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît après avoir effectué six fois la procédure, remplacez l'aiguille et répétez les étapes **E** à **G**, jusqu'à six fois. Si vous ne voyez toujours pas de goutte de liraglutide, le stylo est défectueux et vous devez en utiliser un neuf.
- △ Si vous avez fait tomber votre stylo sur une surface dure ou si vous avez l'impression qu'il ne fonctionne pas correctement, vous devez toujours mettre une aiguille jetable neuve et vérifier l'écoulement avant d'effectuer l'injection.

Sélection de votre dose

Vérifiez toujours que l'indicateur se trouve en face du 0 mg.



- H.** Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que la dose dont vous avez besoin se trouve en face de l'indicateur (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg).
 Si vous avez sélectionné une mauvaise dose par erreur, changez-la simplement en faisant tourner le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre jusqu'à ce que la dose correcte se trouve en face de l'indicateur. Prenez garde à ne pas appuyer sur le bouton-poussoir quand vous tournez le sélecteur de dose vers l'arrière car du liraglutide pourrait s'échapper.
 Si le sélecteur de dose se bloque avant que la dose dont vous avez besoin se trouve en face de l'indicateur, cela veut dire qu'il n'y a pas suffisamment de liraglutide restant pour une dose entière. Dans ce cas, vous avez le choix entre deux solutions :

Fractionner votre dose en deux injections :

Tournez le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre jusqu'à ce que la valeur 0,6 mg ou 1,2 mg se trouve en face de l'indicateur. Injectez la dose. Préparez un nouveau stylo pour injection puis injectez le nombre de mg restant pour compléter votre dose.

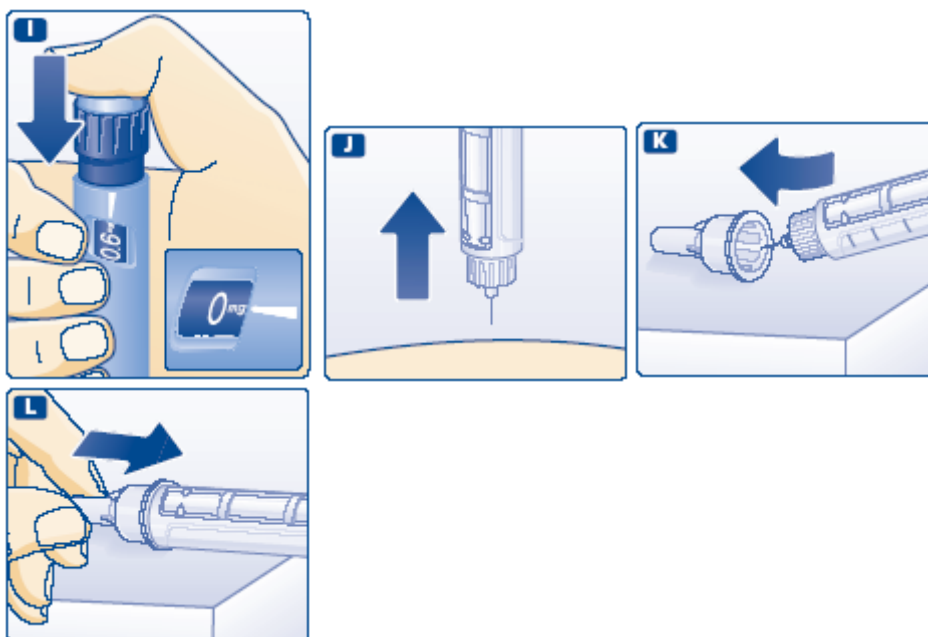
Injecter la totalité de votre dose avec un nouveau stylo :

Si le sélecteur de dose se bloque avant que la valeur 0,6 mg ne se trouve en face de l'indicateur, préparez un nouveau stylo et injectez la totalité de la dose avec le nouveau stylo.

- △ Le sélecteur de dose émet des déclics lorsque vous le tournez. Vous ne devez pas utiliser ces déclics pour sélectionner la quantité de liraglutide à injecter.
- △ N'utilisez pas la graduation de la cartouche pour mesurer la quantité de liraglutide à injecter, ce n'est pas suffisamment précis.
- △ N'essayez pas de sélectionner des doses autres que 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg. Les valeurs dans la fenêtre d'indication de la dose doivent être parfaitement en face de l'indicateur, afin d'obtenir une dose correcte.

Réalisation de l'injection

Insérez l'aiguille dans votre peau selon la méthode d'injection indiquée par votre médecin ou votre infirmière. Procédez ensuite de la façon suivante :



- I.** Appuyez sur le bouton-poussoir pour effectuer l'injection jusqu'à ce que le 0 mg s'aligne en face de l'indicateur. Prenez garde à ne pas toucher la fenêtre d'indication de la dose avec vos autres doigts et à ne pas appuyer sur le côté du sélecteur de dose quand vous effectuez l'injection car cela pourrait bloquer l'injection. Maintenez le bouton-poussoir enfoncé et laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes. Vous serez ainsi certain de recevoir la totalité de votre dose.
- J.** Retirez l'aiguille.
Une goutte de liraglutide peut alors apparaître au bout de l'aiguille.
C'est un phénomène normal et cela n'a aucune influence sur la dose que vous venez de vous injecter.
- K.** Placez l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille sans toucher le capuchon externe.
- L.** Quand l'aiguille est recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille. Dévissez alors l'aiguille. Jetez l'aiguille avec précaution et remettez le capuchon sur le stylo. Quand le stylo est vide, jetez-le avec précaution, sans l'aiguille attachée. Veuillez jeter le stylo et l'aiguille conformément à la réglementation en vigueur.
- △ Retirez toujours l'aiguille après chaque injection et conservez votre stylo Victoza sans aiguille attachée.
 - △ Ceci prévient les risques de contamination, d'infection et de fuite du liraglutide. Cela garantit également la précision du dosage.
 - △ Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées afin d'éviter de se blesser avec les aiguilles.

Entretien de votre stylo Victoza

Votre stylo Victoza est précis et sûr d'utilisation. Mais vous devez en prendre soin :

- N'essayez pas de réparer votre stylo ou de le démonter.
 - Protégez votre stylo de la poussière, de la saleté et de toute sorte de liquides.
 - Nettoyez le stylo avec un chiffon imbibé de détergent doux. Ne pas essayer de le laver, de le tremper ou de le graisser, cela peut endommager le stylo.
- △ Informations importantes
- Ne partagez pas votre stylo Victoza avec quelqu'un d'autre.
 - Conservez votre stylo Victoza hors de la portée des autres personnes, en particulier des enfants.