

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Saxenda 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 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.

Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 8,15.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Saxenda est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial

- ≥ 30 kg/m² (obésité), ou
- ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Le traitement par Saxenda doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale est de 0,6 mg une fois par jour. La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg une fois par jour, par paliers de 0,6 mg espacés d'au moins une semaine, pour améliorer la tolérance gastro-intestinale (voir tableau 1). Si l'augmentation à la dose supérieure n'est pas tolérée pendant deux semaines consécutives, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Une dose quotidienne supérieure à 3,0 mg n'est pas recommandée.

Tableau 1 Schéma d'augmentation de la dose

	Dose	Semaines
Augmentation de la dose sur 4 semaines	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose d'entretien	3,0 mg	

Doses oubliées

Si une dose est oubliée dans les 12 heures qui suivent l'heure d'administration habituelle, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. S'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre la dose suivante prévue selon le schéma d'administration quotidienne. Une dose supplémentaire ou une dose plus importante ne doit pas être prise pour compenser la dose oubliée.

Patients ayant un diabète de type 2

Saxenda ne doit pas être utilisé en association à un autre agoniste des récepteurs du GLP-1.

Au début du traitement par Saxenda, une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémifiants) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose d'insuline et des sécrétagogues de l'insuline (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée et l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Saxenda chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Mode d'administration

Saxenda doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Saxenda doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Il doit être injecté 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 Saxenda à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée.

Pour les instructions plus détaillées concernant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au liraglutide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Patients présentant une insuffisance cardiaque

Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV New York Heart Association (NYHA). L'utilisation du liraglutide n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Populations particulières

La sécurité et l'efficacité du liraglutide dans le contrôle du poids n'ont pas été établies chez les patients :

- âgés de 75 ans ou plus,
- traités par d'autres produits utilisés pour contrôler le poids,
- présentant une obésité secondaire à des troubles endocrinologiques, à des troubles alimentaires ou à des traitements médicamenteux susceptibles d'entraîner une prise de poids,
- présentant une insuffisance rénale sévère,
- présentant une insuffisance hépatique sévère.

L'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Comme le liraglutide n'a pas fait l'objet d'investigations dans le contrôle du poids chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'expérience chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin et une gastroparésie diabétique est limitée. L'utilisation du liraglutide n'est pas recommandée chez ces patients car elle est associée à des réactions indésirables gastro-intestinales passagères telles que nausées, vomissements et diarrhées.

Pancréatite

Des cas de pancréatites aiguës ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le liraglutide doit être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, le liraglutide ne doit pas être réadministré.

Cholélithiase et cholécystite

Lors des essais cliniques dans le contrôle du poids, une fréquence plus élevée des cas de cholélithiase et de cholécystite a été observée chez les patients traités par le liraglutide que chez les patients sous placebo. Le fait qu'une perte de poids importante puisse augmenter le risque de cholélithiase et donc de cholécystite n'expliquait que partiellement leur fréquence accrue dans le groupe traité par le liraglutide. La cholélithiase et la cholécystite peuvent conduire à une hospitalisation et une cholécystectomie. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la cholélithiase et de la cholécystite.

Maladie thyroïdienne

Lors des essais cliniques sur le diabète de type 2, des événements indésirables thyroïdiens, tel qu'un goitre, ont été rapportés en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Le liraglutide doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie thyroïdienne.

Fréquence cardiaque

Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec le liraglutide lors des essais cliniques (voir rubrique 5.1). La fréquence cardiaque doit être contrôlée à intervalles réguliers conformément à la pratique clinique habituelle. Les patients doivent être informés des symptômes associés à une augmentation du rythme cardiaque (palpitations ou sensations d'emballement du cœur à l'état de repos). Le traitement par le liraglutide doit être arrêté chez les patients qui présentent une élévation durable cliniquement significative de la fréquence cardiaque au repos.

Déshydratation

Des signes et des symptômes de déshydratation, incluant une insuffisance rénale et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1. Les patients traités par liraglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2

Les patients ayant un diabète de type 2 traités par le liraglutide en association à une insuline et/ou à un sulfamide hypoglycémiant peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose d'insuline et/ou du sulfamide hypoglycémiant.

Hyperglycémie chez les patients ayant un diabète traité à l'insuline

Chez les patients diabétiques, Saxenda ne doit pas être utilisé comme un substitut à l'insuline. Une acidocétose diabétique a été rapportée chez des patients insulino-dépendants après un arrêt brutal du traitement ou une réduction de la dose d'insuline (voir rubrique 4.2).

Excipients

Saxenda contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; le médicament est donc essentiellement « sans sodium ».

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 principes actifs se liant au cytochrome P450 (CYP) 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'interaction n'ont pas mis en évidence de retard d'absorption cliniquement significatif et aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire.

Des études d'interaction ont été réalisées avec 1,8 mg de liraglutide. L'effet sur la vitesse de vidange gastrique était équivalent pour le liraglutide 1,8 mg et pour le liraglutide 3,0 mg (paracétamol ASC_{0-300 min}). Quelques patients traités par le liraglutide ont signalé au moins un épisode diarrhéique sévère. La diarrhée peut influencer l'absorption concomitante des médicaments pris par voie orale.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Une interaction cliniquement significative avec des principes actifs peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue. Lors de l'initiation du traitement par le liraglutide chez les patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment le Rapport Normalisé International (INR).

Paracétamol (acétaminophène)

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 de la dose n'est nécessaire en cas de prise concomitante de paracétamol.

Atorvastatine

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose 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 % alors que le t_{\max} médian n'a pas changé. Aucun ajustement de la dose de griséofulvine et des autres composés à solubilité faible et perméabilité élevée n'est nécessaire.

Digoxine

Après administration d'une dose unique de 1 mg de digoxine avec du liraglutide, l'ASC de la digoxine a été réduite de 16 % et la C_{\max} a diminué de 31 %. Le t_{\max} médian de la digoxine a été retardé, passant de 1 h à 1,5 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose de la digoxine n'est nécessaire.

Lisinopril

Après administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril avec du liraglutide, l'ASC du lisinopril a été réduite de 15 % et la C_{\max} a diminué de 27 %. Avec le liraglutide, le t_{\max} médian du lisinopril a été retardé, passant de 6 h à 8 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose du lisinopril 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 totale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel n'a été observé. Il n'est pas attendu de modification de l'effet contraceptif lors d'une administration concomitante avec le liraglutide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées concernant l'utilisation du liraglutide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu.

Le liraglutide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par le liraglutide devra être arrêté.

Allaitement

On ne sait pas si le liraglutide est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le liraglutide et les métabolites à forte homologie structurale étaient peu transférés dans le lait. Des études non cliniques réalisées chez de 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, Saxenda ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Hormis une légère diminution du nombre d'embryons vivants, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Saxenda n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des vertiges peuvent apparaître principalement au cours des 3 premiers mois de traitement avec Saxenda. La conduite ou l'utilisation de machines doivent être réalisées avec prudence si des vertiges se manifestent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité de Saxenda a été évaluée au cours de 5 essais en double aveugle, contrôlés versus placebo dans lesquels ont été inclus 5 813 patients obèses ou en surpoids présentant au moins une comorbidité liée au poids. Dans l'ensemble, les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées lors du traitement par Saxenda étaient les réactions gastro-intestinales (67,9 %) (voir rubrique « Description de certaines réactions indésirables »).

Liste tabulée des réactions indésirables

Le tableau 2 répertorie les réactions indésirables observées. Les réactions indésirables sont listées par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de 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 ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Réactions indésirables rapportées

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie*	Déshydratation	
Affections psychiatriques		Insomnie**		
Affections du système nerveux		Vertiges Dysgueusie		
Affections cardiaques			Tachycardie	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Diarrhées Constipation	Sécheresse buccale Dyspepsie Gastrite Reflux gastro-œsophagien Douleur abdominale haute Flatulences Éructation Distension abdominale	Pancréatite*** Vidange gastrique retardée****	

Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire ***	Cholécystite***	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire	
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale aiguë Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection Asthénie Fatigue	Malaise	
Investigations		Lipase augmentée Amylase augmentée		

*Hypoglycémie (basée sur les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes et non confirmée par une mesure de la glycémie) rapportée chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2 traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique. Voir rubrique « Description de certaines réactions indésirables » pour plus d'informations.

**L'insomnie a été principalement observée pendant les 3 premiers mois de traitement.

***Voir rubrique 4.4.

****issu d'essais cliniques contrôlés de phase 2, 3a et 3b.

Description de certaines réactions indésirables :

Hypoglycémie chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2

Lors des essais cliniques menés chez des patients obèses ou en surpoids sans diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, aucun événement hypoglycémique sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) n'a été rapporté. Des symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés par 1,6 % des patients traités par Saxenda et par 1,1 % des patients du groupe placebo ; néanmoins, ces événements n'ont pas été confirmés par une mesure de la glycémie. La majorité de ces événements était d'intensité légère.

Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2

Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 0,7 % des patients traités par Saxenda et uniquement chez les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant. De plus, chez ces patients, une hypoglycémie symptomatique documentée a été rapportée par 43,6 % des patients traités par Saxenda et par 27,3 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients qui ne prenaient pas de traitement concomitant par sulfamide hypoglycémiant, 15,7 % des patients traités par Saxenda et 7,6 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés (définis par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/l et la présence de symptômes).

Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2 traités par une insuline

Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par une insuline et liraglutide 3,0 mg/jour en association à un régime alimentaire, de l'activité physique et jusqu'à 2 antidiabétiques oraux, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 1,5 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour. Dans cette étude, une hypoglycémie symptomatique documentée (définie par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/l et la présence de symptômes) a été rapportée par 47,2 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et par 51,8 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant, 60,9 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et 60,0 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés.

Réactions indésirables gastro-intestinales

La majorité des événements gastro-intestinaux était d'intensité légère à modérée, transitoire et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. Ces réactions survenaient généralement pendant les premières semaines de traitement et diminuaient au bout de quelques jours ou semaines de poursuite du traitement.

Les patients ≥ 65 ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda.

Les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min) peuvent être davantage sujets aux effets gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1. La majorité des événements rapportés est survenue chez des patients ayant présenté des nausées, des vomissements ou des diarrhées entraînant une déplétion hydrique (voir rubrique 4.4).

Réactions allergiques

Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à des symptômes tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement engager le pronostic vital. Si une réaction anaphylactique est suspectée, le liraglutide doit être arrêté et le traitement ne doit pas être administré à nouveau (voir rubrique 4.3).

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez des patients traités par Saxenda. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement.

Tachycardie

Lors des essais cliniques, des cas de tachycardie ont été rapportés chez 0,6 % des patients traités par Saxenda et chez 0,1 % des patients recevant un placebo. La majorité des événements était d'intensité légère ou modérée. Ces événements étaient isolés et la majorité d'entre eux s'est résolue lors de la poursuite du traitement par Saxenda.

Population pédiatrique

Saxenda n'est pas recommandé dans la population pédiatrique. Les troubles gastro-intestinaux sont les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans deux études d'escalade de dose réalisées jusqu'à présent.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage, jusqu'à 72 mg (24 fois la dose recommandée pour le contrôle du poids), ont été rapportés lors des essais cliniques et après la commercialisation du liraglutide. Les événements rapportés incluaient des nausées et des vomissements sévères ainsi qu'une hypoglycémie sévère.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient. Les signes cliniques de déshydratation doivent être recherchés chez le patient et la glycémie doit être surveillée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Code ATC : A10BJ02

Mécanisme d'action

Le liraglutide est un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) humain acylé, dont la séquence d'acides aminés présente 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain endogène. Le liraglutide se lie au récepteur du GLP-1 (GLP-1R) et l'active.

Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de la prise alimentaire, mais son mécanisme d'action exact est encore peu connu. Lors des études effectuées chez l'animal, l'administration périphérique de liraglutide a entraîné une assimilation dans des régions cérébrales spécifiques impliquées dans la régulation de l'appétit. Le liraglutide, par l'activation spécifique du GLP-1R, a ainsi augmenté la satiété et diminué les principaux signaux de la faim, ce qui a entraîné une perte de poids.

Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans des régions spécifiques du cœur, du système vasculaire, du système immunitaire et des reins. Dans les modèles de souris ayant de l'athérosclérose, le liraglutide a permis de prévenir la progression de la plaque aortique et a réduit l'inflammation de la plaque. De plus, le liraglutide a eu un effet bénéfique sur les lipides plasmatiques. Le liraglutide n'a pas réduit la taille des plaques déjà établies.

Effets pharmacodynamiques

Le liraglutide entraîne une perte de poids chez l'homme essentiellement par la perte de masse adipeuse, la réduction relative de la graisse viscérale étant supérieure à celle de la graisse sous-cutanée. Le liraglutide régule l'appétit en augmentant la sensation de réplétion et de satiété tout en réduisant la sensation de faim et la consommation alimentaire préventive, ce qui diminue la prise alimentaire. Le liraglutide n'augmente pas la dépense énergétique comparativement au placebo.

Le liraglutide stimule la sécrétion d'insuline et réduit la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendante, ce qui abaisse la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. L'effet hypoglycémiant est plus prononcé chez les patients présentant un prédiabète et un diabète comparativement aux patients ayant une glycémie normale. Des essais cliniques suggèrent que le liraglutide améliore et prolonge la fonction bêta-cellulaire, selon le modèle HOMA-B et le rapport pro-insuline/insuline.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité du liraglutide dans le contrôle du poids en association à un régime hypocalorique et une augmentation de l'activité physique ont été étudiées lors de quatre essais de phase 3 randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo ayant inclus au total 5 358 patients.

- **Essai 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839) :** un total de 3 731 patients présentant une obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou un surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) avec une dyslipidémie et/ou une

hypertension ont été stratifiés selon le statut pré-diabétique à la sélection et l'IMC à l'inclusion ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $< 30 \text{ kg/m}^2$). Les 3 731 patients ayant suivi les 56 semaines de traitement ont tous été randomisés, et les 2 254 patients présentant un pré-diabète à la sélection, et ayant suivi les 160 semaines de traitement ont été randomisés. Les deux périodes de traitement ont été suivies d'une période de suivi observationnel de 12 semaines qui correspond à l'arrêt du médicament/placebo, ont été randomisés. Les interventions sur le mode de vie, sous la forme d'un régime à faible valeur énergétique et d'exercices physiques conseillés constituaient un traitement de base pour tous les patients.

La semaine 56 de l'essai 1 a permis d'évaluer la perte de poids chez l'ensemble des 3 731 patients randomisés (dont 2 590 ont terminé l'étude).

La semaine 160 de l'essai 1 a permis d'évaluer le délai d'apparition du diabète de type 2 chez les 2 254 patients randomisés présentant un pré-diabète (dont 1 128 ont terminé l'étude).

- **Essai 2 (SCALE Diabetes - 1922)** : essai randomisé de 56 semaines évaluant la perte de poids chez 846 patients obèses ou en surpoids (dont 628 ont terminé l'étude) présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA_{1c} comprise entre 7 et 10 %). Le traitement de fond au début de l'essai était soit un régime alimentaire et de l'activité physique seuls, ou en association avec un traitement par la metformine, un sulfamide hypoglycémiant ou une glitazone en monothérapie, soit une association de ces traitements.
- **Essai 3 (SCALE Sleep Apnoea - 3970)** : essai randomisé de 32 semaines évaluant la sévérité de l'apnée du sommeil et la perte de poids chez 359 patients obèses (dont 276 ont terminé l'étude) présentant une apnée obstructive du sommeil modérée ou sévère.
- **Essai 4 (SCALE Maintenance - 1923)** : essai randomisé de 56 semaines évaluant la perte de poids et la stabilisation du poids chez 422 patients obèses ou en surpoids (dont 305 ont terminé l'étude) présentant une hypertension artérielle ou une dyslipidémie après une perte de poids antérieure $\geq 5 \%$ obtenue par un régime hypocalorique.

Poids

Une perte de poids plus importante a été obtenue avec le liraglutide comparativement au placebo chez les patients obèses/en surpoids, dans tous les groupes étudiés. Dans toutes les populations de l'essai, davantage de patients ont obtenu une perte de poids $\geq 5 \%$ et $> 10 \%$ avec le liraglutide qu'avec le placebo (tableaux 3-5). Dans la partie 160 semaines de l'essai 1 la perte de poids est survenue principalement pendant la première année et a été maintenue tout au long des 160 semaines. Dans l'essai 4, davantage de patients ont réussi à stabiliser la perte de poids obtenue avant le début du traitement par le liraglutide que par le placebo (81,4 % et 48,9 % respectivement). Des données spécifiques concernant la perte de poids, les répondeurs, la chronologie et la distribution cumulative du changement du poids (%) dans les essais 1 à 4 sont présentées dans les tableaux 3 à 7 et sur les figures 1, 2 et 3.

Réponse en perte de poids après 12 semaines de traitement par le liraglutide (3,0 mg)

Les répondeurs précoces étaient définis comme les patients ayant obtenu une perte de poids $\geq 5 \%$ après 12 semaines avec une dose thérapeutique de liraglutide (4 semaines d'augmentation de la dose et 12 semaines avec une dose thérapeutique). Dans la semaine 56 de l'essai 1, 67,5 % des patients ont obtenu une perte de poids $\geq 5 \%$ après 12 semaines. Dans l'essai 2, 50,4 % des patients ont obtenu une perte de poids $\geq 5 \%$ après 12 semaines. En cas de poursuite du traitement par le liraglutide, il est prévu que 86,2 % de ces répondeurs précoces atteindront une perte de poids $\geq 5 \%$ et 51 % une perte de poids $\geq 10 \%$ après un an de traitement. La perte de poids moyenne prévue chez les répondeurs précoces qui suivent le traitement pendant un an est de 11,2 % de leur poids à l'inclusion (9,7 % chez les hommes et 11,6 % chez les femmes). Chez les patients ayant obtenu une perte de poids $< 5 \%$ après 12 semaines de traitement par une dose thérapeutique de liraglutide, la proportion de patients n'atteignant pas une perte de poids $\geq 10 \%$ après un an est de 93,4 %.

Contrôle glycémique

Le traitement par le liraglutide a significativement amélioré les paramètres glycémiques dans les sous-populations ayant une glycémie normale, un prédiabète ou un diabète de type 2. Dans la semaine 56 de

l'essai 1, le nombre de patients ayant développé un diabète de type 2 était inférieur dans le groupe traité par le liraglutide que dans le groupe recevant un placebo (0,2 % vs 1,1 %). Le nombre de patients prédiabétiques à l'inclusion rétablis de leur prédiabète était plus élevé dans le groupe traité par le liraglutide que dans le groupe recevant un placebo (69,2 % vs 32,7 %). Dans la semaine 160 de l'essai 1, le critère primaire d'efficacité correspondait à la proportion de patients ayant présenté un diabète de type 2, le critère d'évaluation étant le délai d'apparition du diabète. À la semaine 160, au cours du traitement, 3% des patients traités par Saxenda et 11% des patients traités par placebo ont été diagnostiqués diabétiques de type 2. Le délai d'apparition estimé du diabète de type 2 chez les patients traités par liraglutide 3,0 mg était 2,7 fois plus long (avec un intervalle de confiance de 95% [1,9 ; 3,9]), et le rapport de risque de développer un diabète de type 2 était de 0,2 pour le liraglutide versus placebo.

Facteurs de risque cardiométabolique

Le traitement par le liraglutide a significativement amélioré la pression artérielle systolique et le tour de taille comparativement au placebo (tableaux 3, 4 et 5).

Index d'apnées-hypopnées (IAH)

Le traitement par le liraglutide a significativement réduit la sévérité de l'apnée obstructive du sommeil telle qu'évaluée par la modification de l'IAH par rapport à l'inclusion comparativement au placebo (tableau 6).

Tableau 3, essai 1 : changement du poids, de la glycémie et des paramètres cardiométaboliques à la semaine 56 par rapport à l'inclusion

	Saxenda (n = 2 437)		Placebo (n = 1 225)		Saxenda vs placebo
Poids					
Inclusion, kg (ET)	106,3 (21,2)		106,3 (21,7)		-
Changement moyen à la semaine 56, % (IC 95 %)	-8,0		-2,6		-5,4** (-5,8 ; -5,0)
Changement moyen à la semaine 56, kg (IC 95 %)	-8,4		-2,8		-5,6** (-6,0 ; -5,1)
Proportion de patients ayant perdu ≥ 5 % de leur poids à la semaine 56, % (IC 95 %)	63,5		26,6		4,8** (4,1 ; 5,6)
Proportion de patients ayant perdu > 10 % de leur poids à la semaine 56, % (IC 95 %)	32,8		10,1		4,3** (3,5 ; 5,3)
Glycémie et facteurs cardiométaboliques					
	Inclusion	Change-ment	Inclusion	Change-ment	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25 ; -0,21)
Glycémie à jeun, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42 ; -0,35)
Pression artérielle systolique, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6 ; -2,1)
Pression artérielle diastolique, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4 ; -0,4)
Tour de taille, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7 ; -3,7)

Analyse complète. Pour le poids, l'HbA_{1c}, la glycémie à jeun, la pression artérielle et le tour de taille, les valeurs à l'inclusion sont des moyennes, les changements à la semaine 56 par rapport à l'inclusion sont des moyennes estimées (moindres carrés) et les différences de traitement à la semaine 56 sont des différences de traitement estimées. Pour les proportions de patients ayant perdu ≥ 5 / > 10 % de leur poids, les odds ratios estimés sont présentés. Les valeurs post-inclusion manquantes ont été imputées à l'aide de la dernière observation reportée. * p < 0,05. ** p < 0,0001. IC = intervalle de confiance. ET = écart-type.

Table 4, Essai 1: changement du poids, de la glycémie et des paramètres cardiométaboliques à la semaine 160 par rapport à l'inclusion

	Saxenda (n = 1 472)	Placebo (n = 738)	Saxenda vs. placebo		
Poids					
Inclusion, kg (ET)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Changement moyen à la semaine 160, % (IC 95 %)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9 ; -3,7)		
Changement moyen à la semaine 160, kg (IC 95 %)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3 ; -3,9)		
Proportion de patients ayant perdu ≥ 5 % de leur poids à la semaine 160, % (IC 95 %)	49,6	23,4	3,2** (2,6 ; 3,9)		
Proportion de patients ayant perdu > 10 % de leur poids à la semaine 160, % (IC 95 %)	24,4	9,5	3,1** (2,3 ; 4,1)		
Glycémie et facteurs cardiométaboliques					
HbA _{1c} , %	Inclusio n	Change- ment	Inclusio n	Change ment	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24 ; -0,18)
Glycémie à jeun, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5 ; -0,4)
Pression artérielle systolique, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8 ; -1,8)
Pression artérielle diastolique, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3 ; 0,1)
Tour de taille, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2 ; -2,8)

Analyse complète. Pour le poids, l'HbA_{1c}, la glycémie à jeun, la pression artérielle et le tour de taille, les valeurs à l'inclusion sont des moyennes, les changements à la semaine 160 par rapport à l'inclusion sont des moyennes estimées (moindres carrés) et les différences de traitement à la semaine 160 sont des différences de traitement estimées. Pour les proportions de patients ayant perdu ≥ 5 / > 10 % de leur poids, les odds ratios estimés sont présentés. Les valeurs post-inclusion manquantes ont été imputées à l'aide de la dernière observation reportée. ** p < 0,0001. IC = intervalle de confiance. ET = écart-type.

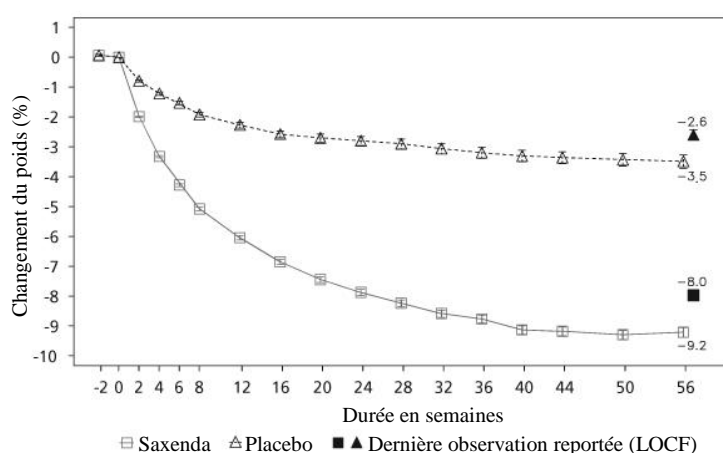


Figure 1 Changement du poids (%) par rapport à l'inclusion en fonction du temps dans l'essai 1 (0 - 56 semaines)

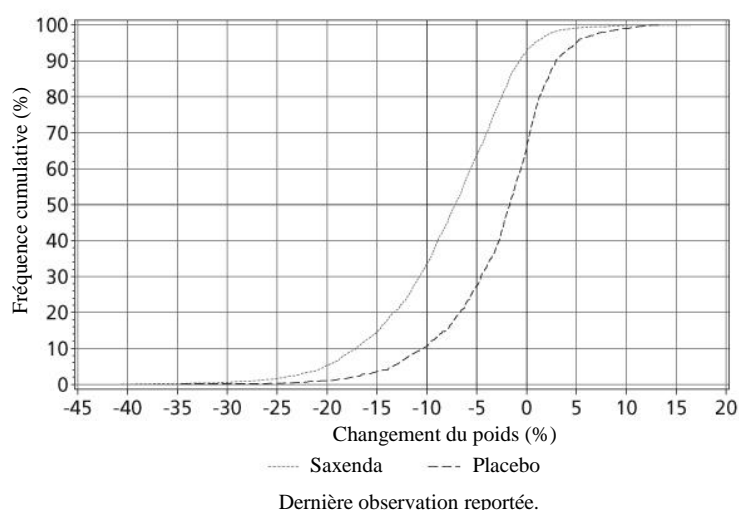


Figure 2 Distribution cumulative du changement du poids (%) après 56 semaines de traitement dans l'essai 1

Tableau 5, essai 2 : changement du poids, de la glycémie et des paramètres cardiométaboliques à la semaine 56 par rapport à l'inclusion

	Saxenda (n = 412)		Placebo (n = 211)		Saxenda vs placebo
Poids					
Inclusion, kg (ET)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Changement moyen à la semaine 56, % (IC 95 %)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8 ; -3,1)
Changement moyen à la semaine 56, kg (IC 95 %)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0 ; -3,1)
Proportion de patients ayant perdu ≥ 5 % de leur poids à la semaine 56, % (IC 95 %)	49,8		13,5		6,4** (4,1 ; 10,0)
Proportion de patients ayant perdu > 10 % de leur poids à la semaine 56, % (IC 95 %)	22,9		4,2		6,8** (3,4 ; 13,8)
Glycémie et facteurs cardiométaboliques					
	Inclusion	Changement	Inclusion	Changement	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1 ; -0,8)
Glycémie à jeun, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1 ; -1,4)
Pression artérielle systolique, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6 ; -0,6)
Pression artérielle diastolique, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7 ; 1,0)
Tour de taille, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2 ; -2,2)

Analyse complète. Pour le poids, l'HbA_{1c}, la glycémie à jeun, la pression artérielle et le tour de taille, les valeurs à l'inclusion sont des moyennes, les changements à la semaine 56 par rapport à l'inclusion sont des moyennes estimées (moindres carrés) et les différences de traitement à la semaine 56 sont des différences de traitement estimées. Pour les proportions de patients ayant perdu ≥ 5 / > 10 % de leur poids, les odds ratios estimés sont présentés. Les valeurs post-inclusion manquantes ont été imputées à l'aide de la dernière observation reportée. * p < 0,05. ** p < 0,0001. IC = intervalle de confiance. ET = écart-type.

Tableau 6, essai 3 : changement du poids et de l'index d'apnées-hypopnées à la semaine 32 par rapport à l'inclusion

	Saxenda (n = 180)	Placebo (n = 179)	Saxenda vs placebo		
Poids					
Inclusion, kg (ET)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Changement moyen à la semaine 32, % (IC 95 %)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2 ; -3,1)		
Changement moyen à la semaine 32, kg (IC 95 %)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2 ; -3,7)		
Proportion de patients ayant perdu ≥ 5 % de leur poids à la semaine 32, % (IC 95 %)	46,4	18,1	3,9** (2,4 ; 6,4)		
Proportion de patients ayant perdu > 10 % de leur poids à la semaine 32, % (IC 95 %)	22,4	1,5	19,0** (5,7 ; 63,1)		
	Inclusion	Change- ment	Inclusion	Change- ment	
Index d'apnées-hypopnées, événements/heure	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0 ; -1,2)

Analyse complète. Les valeurs à l'inclusion sont des moyennes, les changements à la semaine 32 par rapport à l'inclusion sont des moyennes estimées (moindres carrés), et les différences de traitement à la semaine 32 sont des différences de traitement estimées (IC 95 %). Pour les proportions de patients ayant perdu ≥ 5 / > 10 % de leur poids, les odds ratios estimés sont présentés. Les valeurs post-inclusion manquantes ont été imputées à l'aide de la dernière observation reportée. * p < 0,05. ** p < 0,0001. IC = intervalle de confiance. ET = écart-type.

Tableau 7, essai 4 : changement du poids à la semaine 56 par rapport à l'inclusion

	Saxenda (n = 207)	Placebo (n = 206)	Saxenda vs placebo
Inclusion, kg (ET)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Changement moyen à la semaine 56, % (IC 95 %)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5 ; -4,6)
Changement moyen à la semaine 56, kg (IC 95 %)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3 ; -4,4)
Proportion de patients ayant perdu ≥ 5 % de leur poids à la semaine 56, % (IC 95 %)	50,7	21,3	3,8** (2,4 ; 6,0)
Proportion de patients ayant perdu > 10 % de leur poids à la semaine 56, % (IC 95 %)	27,4	6,8	5,1** (2,7 ; 9,7)

Analyse complète. Les valeurs à l'inclusion sont des moyennes, les changements à la semaine 56 par rapport à l'inclusion sont des moyennes estimées (moindres carrés) et les différences de traitement à la semaine 56 sont des différences de traitement estimées. Pour les proportions de patients ayant perdu ≥ 5 / > 10 % de leur poids, les odds ratios estimés sont présentés. Les valeurs post-inclusion manquantes ont été imputées à l'aide de la dernière observation reportée. ** p < 0,0001. IC = intervalle de confiance. ET = écart-type.

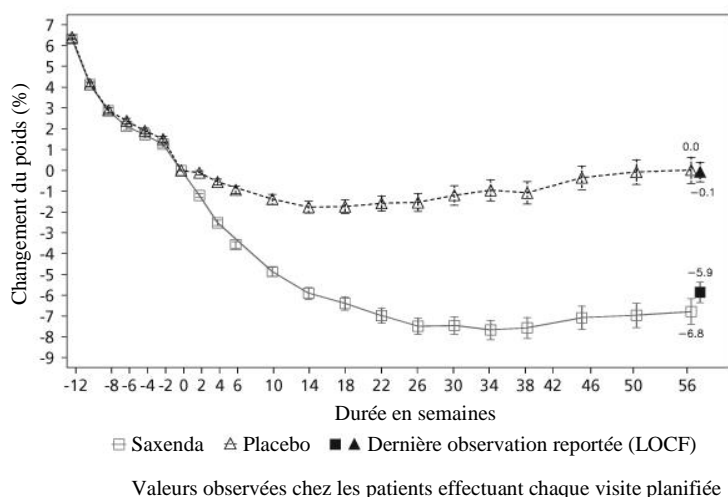


Figure 3 Changement du poids (%) par rapport à la randomisation (semaine 0) en fonction du temps dans l'essai 4

Avant la semaine 0, les patients avaient pour seul traitement un régime hypocalorique et de l'activité physique. Lors de la semaine 0, les patients ont été randomisés pour recevoir Saxenda ou le placebo.

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines et des peptides, les patients traités par le liraglutide peuvent développer des anticorps anti-liraglutide. Lors des essais cliniques, 2,5 % des patients traités par le liraglutide ont développé des anticorps anti-liraglutide. L'apparition d'anticorps n'a pas été associée à une perte d'efficacité du liraglutide.

Évaluation cardiovasculaire

Les événements indésirables cardiovasculaires majeurs ont été évalués par un groupe d'experts indépendant externe et définis comme infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et décès cardiovasculaire. Dans l'ensemble des essais cliniques à long terme menés avec Saxenda, 6 événements indésirables cardiovasculaires majeurs ont été observés chez les patients traités par le liraglutide et 10 chez les patients recevant un placebo. Le rapport de risque et l'IC 95 % est de 0,33 [0,12 ; 0,90] pour le liraglutide par rapport au placebo. Une élévation moyenne du rythme cardiaque de 2,5 battements par minute par rapport à l'inclusion (allant de 1,6 à 3,6 battements par minute d'un essai à l'autre) a été observée avec le liraglutide dans les essais cliniques de phase 3. Le rythme cardiaque a atteint son maximum après environ 6 semaines. Le changement de rythme cardiaque était réversible à l'arrêt du liraglutide (voir rubrique 4.4).

L'essai LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results) a inclus 9 340 patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé. La grande majorité d'entre eux avaient une maladie cardiovasculaire établie. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit le liraglutide à une dose quotidienne allant jusqu'à 1,8 mg (4 668) soit un placebo (4 672), tous deux en association avec une prise en charge standard.

La durée d'exposition était entre 3,5 ans et 5 ans. L'âge moyen était de 64 ans et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m². La moyenne de l'HbA_{1c} initiale était de 8,7 et s'est améliorée de 1,2 % chez les patients sous le liraglutide et de 0,8 % chez les patients sous placebo après 3 ans. Le critère primaire était le délai de survenue depuis la randomisation du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal.

Le liraglutide a significativement diminué le taux d'événements cardiovasculaires majeurs (critère primaire, MACE) vs. placebo (3,41 vs. 3,90 par 100 patients-années d'observation dans le groupe liraglutide et placebo respectivement) avec une réduction du risque de 13 %, HR 0,87, [0,78 ; 0,97] [IC 95 %] (p = 0,005) (voir figure 4).

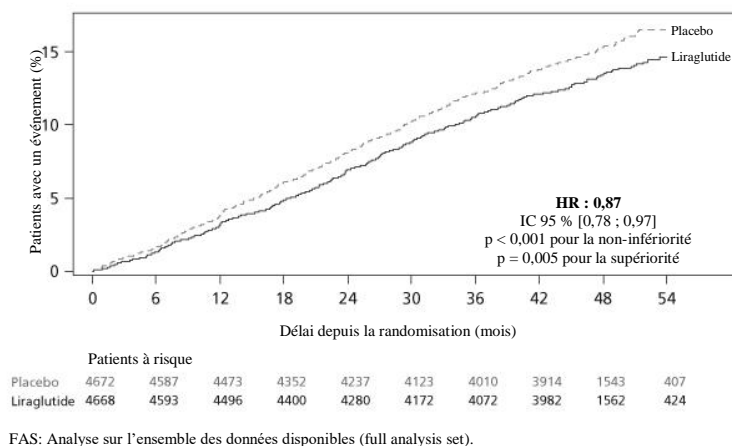


Figure 4 Kaplan Meier du délai de survenue du premier MACE – Analyse de la population FAS

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Saxenda dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'obésité et du syndrome de Prader-Willi (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du liraglutide administré par voie sous-cutanée était lente. La concentration maximale était atteinte environ 11 heures après l'injection. La concentration moyenne du liraglutide à l'état d'équilibre ($ASC_{\tau/24}$) était d'environ 31 nmol/l chez les patients obèses (IMC de 30 à 40 kg/m²) après l'administration de 3 mg de liraglutide. L'exposition au liraglutide a augmenté proportionnellement à la dose. La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55 %.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen après administration sous-cutanée est de 20 à 25 l (chez une personne pesant environ 100 kg). Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98 %).

Biotransformation

Dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [³H]-liraglutide 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).

Élimination

Le liraglutide est métabolisé par voie endogène de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme voie d'élimination principale. Après administration d'une dose de [³H]-liraglutide, le liraglutide intact n'a été détecté ni dans les urines ni dans les fèces. Seule une proportion minime 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 respectivement sous la forme de trois métabolites mineurs.

Après administration sous-cutanée de liraglutide, la clairance moyenne est d'environ 0,9 à 1,4 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 analyse des données pharmacocinétiques de population chez des patients obèses ou en surpoids de 18 à 82 ans. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Sexe

D'après les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, les femmes présentent une clairance du liraglutide ajustée selon le poids de 24 % inférieure à celle des hommes. D'après les données de réponse à l'exposition, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Origine ethnique

L'origine ethnique n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients obèses ou en surpoids d'ethnie blanche, noire, asiatique et hispanique/non hispanique.

Poids

L'exposition au liraglutide diminue quand le poids à l'inclusion augmente. La dose quotidienne de 3,0 mg de liraglutide assurait une exposition systémique adéquate chez des patients d'un poids compris entre 60 et 234 kg lors de l'évaluation de la réponse à l'exposition dans les essais cliniques. L'exposition au liraglutide n'a pas été étudiée chez des patients d'un poids > 234 kg.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du liraglutide a été évaluée chez des patients présentant un degré variable d'insuffisance hépatique dans un essai en dose unique (0,75 mg). L'exposition au liraglutide a diminué de 13 à 23 % chez les patients qui présentaient une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. L'exposition était significativement diminuée (44 %) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh > 9).

Insuffisance rénale

L'exposition au liraglutide s'est révélée plus faible chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale dans un essai en dose unique (0,75 mg). L'exposition au liraglutide a diminué de 33 %, 14 %, 27 % et 26 % chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Cl_{cr} de 50 à 80 ml/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 50 ml/min), sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) et en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées dans des études de pharmacologie clinique dans la population pédiatrique obèse âgée de 12 à 17 ans (14 patients, poids corporel allant de 80 à 122 kg) et de 7 à 11 ans (16 patients, poids corporel allant de 45 à 87 kg) respectivement.

L'exposition au liraglutide chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) était similaire à celle observée chez les adultes obèses. L'exposition au liraglutide 3,0 mg était similaire chez les enfants âgés de 7 à 11 ans, les adolescents et les adultes après ajustement sur les différences de poids corporel.

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 pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde ont été observées lors d'études de carcinogénicité sur deux 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 effectuées 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 liraglutide 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 au liraglutide, on a observé un ralentissement de la croissance néonatale qui a persisté après le sevrage chez le groupe recevant des doses élevées. Il n'est pas établi 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique dihydraté
Propylène glycol
Phénol
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Certaines substances mélangées à Saxenda 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 la première utilisation : 1 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

Conserver le capuchon sur le stylo, afin de le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (bromobutyle) et d'une feuille en caoutchouc stratifiée (bromobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène, polyacétal, polycarbonate et acrylonitrile butadiène styrène.

Chaque stylo contient 3 ml de solution et peut délivrer des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg et 3,0 mg.

Boîtes de 1, 3 ou 5 stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution ne doit pas être utilisée si elle n'est pas limpide et incolore ou presque incolore.

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

Le stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32 G.

Les aiguilles ne sont pas incluses.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/992/001-003

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

Date de première autorisation : 23 mars 2015
Date de dernier renouvellement : 09 décembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Danemark

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danemark

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo
3 stylos
5 stylos

Chaque stylo contient 3 ml de solution et peut délivrer des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg et 3,0 mg

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Le stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique

Les aiguilles ne sont pas incluses

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Ne pas conserver le stylo avec une aiguille attachée
Réservé à l'utilisation par un seul patient

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Jeter le stylo 1 mois après la première utilisation

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

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

Conserver le capuchon sur le stylo, afin de le protéger de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/992/001 1 x 3 ml

EU/1/15/992/002 3 x 3 ml

EU/1/15/992/003 5 x 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Saxenda

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODES-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Saxenda 6 mg/ml, solution injectable
liraglutide
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

B. NOTICE

Notice : Information du patient

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

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Saxenda et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Saxenda ?
3. Comment utiliser Saxenda ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Saxenda ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Saxenda et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Saxenda ?

Saxenda est un médicament indiqué dans la perte de poids contenant la substance active liraglutide. Il est semblable à une hormone naturelle appelée glucagon-like peptide-1 (GLP-1) qui est libérée par l'intestin après un repas. Saxenda fonctionne en agissant sur les récepteurs du cerveau qui contrôlent votre appétit, ce qui vous permet de vous sentir plus rassasié et d'avoir moins faim. Cela vous aide à moins manger et à diminuer votre poids.

Dans quel cas Saxenda est-il utilisé ?

Saxenda est utilisé pour la perte de poids en association à un régime alimentaire et de l'activité physique chez les adultes de 18 ans et plus ayant

- un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² (obésité) ou
- un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m² et inférieur à 30 kg/m² (surpoids), et souffrant de problèmes de santé liés au poids (tels que le diabète, une pression artérielle élevée, des taux anormaux de graisses dans le sang ou des problèmes respiratoires pendant le sommeil appelés « apnée obstructive du sommeil »).

L'IMC (Indice de Masse Corporelle) mesure le rapport entre votre poids et votre taille.

Vous devez continuer à utiliser Saxenda uniquement si vous avez perdu au moins 5 % de votre poids initial après 12 semaines à la dose de 3 mg/jour (voir rubrique 3). Consultez votre médecin avant de continuer votre traitement.

Régime alimentaire et activité physique

Votre médecin vous prescrira un programme de régime alimentaire et de l'activité physique. Vous devez le suivre pendant votre traitement par Saxenda.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Saxenda ?

N'utilisez jamais Saxenda

- si vous êtes allergique au liraglutide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Saxenda.

L'utilisation de Saxenda n'est pas recommandée si vous avez une insuffisance cardiaque sévère.

Il y a peu d'expérience avec ce médicament chez les patients de 75 ans et plus. Ce médicament n'est pas recommandé si vous avez 75 ans ou plus.

Il y a peu d'expérience avec ce médicament chez les patients ayant des problèmes de reins. Si vous avez une maladie des reins ou si vous êtes sous dialyse, consultez votre médecin.

Il y a peu d'expérience avec ce médicament chez les patients ayant des problèmes de foie. Si vous avez des problèmes de foie, consultez votre médecin.

Ce médicament n'est pas recommandé si vous avez une maladie sévère de l'estomac ou de l'intestin qui provoque un ralentissement de la vidange gastrique (appelée gastroparésie) ou si vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin.

Diabétiques

Si vous êtes diabétique, n'utilisez pas Saxenda en remplacement de l'insuline.

Inflammation du pancréas

Adressez-vous à votre médecin si vous avez ou avez eu une maladie du pancréas.

Inflammation de la vésicule biliaire et calculs biliaires

Si vous perdez beaucoup de poids, vous risquez de développer des calculs biliaires et donc une inflammation de la vésicule biliaire. Arrêtez de prendre Saxenda et contactez immédiatement un médecin si vous ressentez une douleur importante dans la partie supérieure de votre ventre, généralement plus importante du côté droit sous les côtes. La douleur peut être ressentie jusque dans votre dos ou votre épaule droite. Voir rubrique 4.

Maladie de la thyroïde

Si vous avez une maladie de la thyroïde, notamment des nodules thyroïdiens et une augmentation de la taille de la glande thyroïdienne, consultez votre médecin.

Fréquence cardiaque

Adressez-vous à votre médecin si vous avez des palpitations (vous ressentez les battements de votre cœur) ou si vous avez l'impression que votre cœur s'emballe alors que vous êtes au repos pendant le traitement par Saxenda.

Perte de liquide et déshydratation

Au début du traitement par Saxenda, vous pouvez perdre du liquide ou vous déshydrater. Cela peut être dû à des nausées, des vomissements et des diarrhées. Il est important d'éviter la déshydratation en buvant beaucoup. Si vous avez des questions ou inquiétudes, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Voir rubrique 4.

Enfants et adolescents

Saxenda ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans car les effets et la sécurité de ce médicament n'ont pas été étudiés dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Saxenda

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si :

- vous prenez des médicaments pour le traitement du diabète appelés « sulfamides hypoglycémisants » (tels que le glimépiride ou le glibenclamide) ou si vous prenez une insuline car votre taux de sucre dans le sang peut devenir faible (hypoglycémie) lorsque vous utilisez ces médicaments avec Saxenda. Votre médecin pourrait ajuster la dose de votre médicament pour le traitement du diabète afin de vous éviter un faible taux de sucre dans le sang. Consultez la rubrique 4 qui décrit les signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang. Si vous ajustez votre dose d'insuline, votre médecin pourra vous recommander de surveiller votre glycémie plus fréquemment.
- vous prenez de la warfarine ou d'autres médicaments par voie orale réduisant la coagulation de votre sang (anticoagulants). Des analyses de sang plus fréquentes pourraient être nécessaires afin de déterminer la capacité de votre sang à coaguler.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, n'utilisez pas Saxenda car on ne sait pas si Saxenda peut nuire au bébé.

N'allaitez pas pendant que vous utilisez Saxenda car on ne sait pas si Saxenda passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Saxenda affecte votre capacité à conduire et à utiliser des machines. Certains patients peuvent ressentir des vertiges lors de la prise de Saxenda principalement au cours des 3 premiers mois de traitement (voir la section « **Quels sont les effets indésirables éventuels ?** »). Si vous ressentez des vertiges, faites très attention en conduisant ou en utilisant des machines. Si vous avez besoin de plus amples informations, parlez-en à votre médecin.

Information importante concernant certains composants de Saxenda

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Saxenda ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Votre médecin vous prescrira un programme de régime alimentaire et de l'activité physique. Vous devez le suivre pendant votre traitement par Saxenda.

Quantité à injecter

Votre traitement commencera à une faible dose qui sera progressivement augmentée au cours des cinq premières semaines de traitement.

- Lorsque vous commencez à utiliser Saxenda, la dose initiale est de 0,6 mg une fois par jour pendant au moins une semaine.
- Votre médecin vous apprendra comment augmenter progressivement votre dose de 0,6 mg chaque semaine jusqu'à ce que vous atteigniez la dose recommandée de 3,0 mg une fois par jour.

Votre médecin vous indiquera la dose de Saxenda à utiliser chaque semaine. Habituellement, vous devrez suivre le tableau suivant.

Semaine	Dose injectée
Semaine 1	0,6 mg une fois par jour
Semaine 2	1,2 mg une fois par jour
Semaine 3	1,8 mg une fois par jour
Semaine 4	2,4 mg une fois par jour
Semaine 5 et suivantes	3,0 mg une fois par jour

Une fois que vous avez atteint la dose recommandée de 3,0 mg à la cinquième semaine de traitement, continuez à utiliser cette dose jusqu'à la fin de votre période de traitement. N'augmentez pas davantage votre dose.

Votre médecin évaluera régulièrement votre traitement.

Comment et quand utiliser Saxenda

- Avant d'utiliser le stylo pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment l'utiliser.
- Vous pouvez utiliser Saxenda à tout moment de la journée, avec ou sans aliment et boisson.
- Utilisez Saxenda approximativement à la même heure chaque jour : choisissez l'heure de la journée qui vous convient le mieux.

Où injecter

Saxenda doit être administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le ventre (abdomen), le dessus de la cuisse ou le haut du bras.
- Ne l'injectez pas dans une veine ou dans un muscle.

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

Diabétiques

Informez votre médecin si vous êtes diabétique. Votre médecin pourrait ajuster la dose de votre médicament pour le traitement du diabète afin de vous éviter un faible taux de sucre dans le sang.

- Ne mélangez pas Saxenda avec d'autres médicaments que vous injectez (par ex. des insulines).
- N'utilisez pas Saxenda en association à d'autres médicaments contenant des agonistes des récepteurs du GLP-1 (tels que l'exénatide ou le lixisénatide).

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

Si vous avez utilisé plus de Saxenda que vous n'auriez dû, adressez-vous à un médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Prenez l'emballage du médicament avec vous. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical. Les effets indésirables suivants peuvent survenir :

- nausées
- vomissements
- un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Veuillez-vous référer à « les effets indésirables fréquents » pour connaître les signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang.

Si vous oubliez d'utiliser Saxenda

- Si vous oubliez une dose et que vous vous en rendez compte dans les 12 heures qui suivent votre horaire habituel d'utilisation de la dose, injectez-la dès que vous vous en rendez compte.

- Toutefois, si plus de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû utiliser Saxenda, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et injectez votre dose suivante le lendemain à l'heure habituelle.
- N'utilisez pas de dose double ou n'augmentez pas la dose du jour suivant pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Saxenda

N'arrêtez pas d'utiliser Saxenda sans avoir consulté votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables graves

Certaines réactions allergiques sévères (anaphylaxie) ont été rapportées dans de rares cas chez des patients utilisant Saxenda. Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous avez des symptômes tels que des problèmes pour respirer, un gonflement du visage et de la gorge et un rythme cardiaque rapide.

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés peu fréquemment chez des patients utilisant Saxenda. La pancréatite est une maladie grave, pouvant potentiellement menacer le pronostic vital.

Arrêtez de prendre Saxenda et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- Douleur intense et persistante dans l'abdomen (au niveau de l'estomac) qui peut s'étendre à votre dos, associée à des nausées et des vomissements, car cela peut être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Autres effets indésirables

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Nausées, vomissements, diarrhées, constipation : ils disparaissent généralement au bout de quelques jours ou semaines.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Problèmes d'estomac et intestinaux, tels qu'une indigestion (dyspepsie), inflammation de la paroi de l'estomac (gastrite), maux d'estomac, douleur dans le haut de l'estomac, brûlures d'estomac, sensation de ballonnement, flatulences, renvois et sécheresse de la bouche
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Changement du goût
- Vertiges
- Difficultés à dormir (insomnie). Elles surviennent généralement au cours des 3 premiers mois de traitement
- Calculs biliaires
- Réactions au site d'injection (telles que bleu, douleur, irritation, démangeaison et éruption cutanée)
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). 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 et 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

- Augmentation des enzymes pancréatiques (telles que la lipase et l'amylase).

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Perte de liquide (déshydratation). Cet effet est plus susceptible de survenir en début de traitement et peut être dû à des vomissements, des nausées et des diarrhées
- Vidange gastrique retardée
- Inflammation de la vésicule biliaire
- Réactions allergiques dont éruption cutanée
- Sensation générale de malaise
- Pouls plus rapide.

Rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Fonction rénale réduite
- Insuffisance rénale aiguë. Les signes peuvent inclure une réduction du volume urinaire, un goût métallique dans la bouche et l'apparition fréquente de bleus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Saxenda ?

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

N'utilisez pas Saxenda après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première utilisation :

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

Une fois que vous commencez à utiliser le stylo :

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). Ne pas congeler. À conserver à distance du compartiment de congélation.

Lorsque vous n'utilisez pas le stylo, conservez le capuchon sur le stylo, afin de le protéger de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si la solution n'est pas limpide et incolore ou presque incolore.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Saxenda

- La substance active est le liraglutide. 1 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, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables.

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

Saxenda se présente comme une solution injectable incolore ou presque incolore et limpide dans un stylo prérempli. Chaque stylo contient 3 ml de solution et peut délivrer des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg et 3,0 mg.

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

Les aiguilles ne sont pas incluses.

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 révisée est 09/2020

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions d'utilisation de Saxenda 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli

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

N'utilisez pas le stylo si vous n'avez pas eu une formation adéquate donnée par votre médecin ou infirmier/ère.

Commencez par vérifier votre stylo pour **vous assurer qu'il contient Saxenda 6 mg/ml**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour apprendre à connaître les différentes parties de votre stylo et de l'aiguille.

Si vous êtes aveugle ou malvoyant et si vous ne pouvez pas lire le compteur de dose du stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli Saxenda.

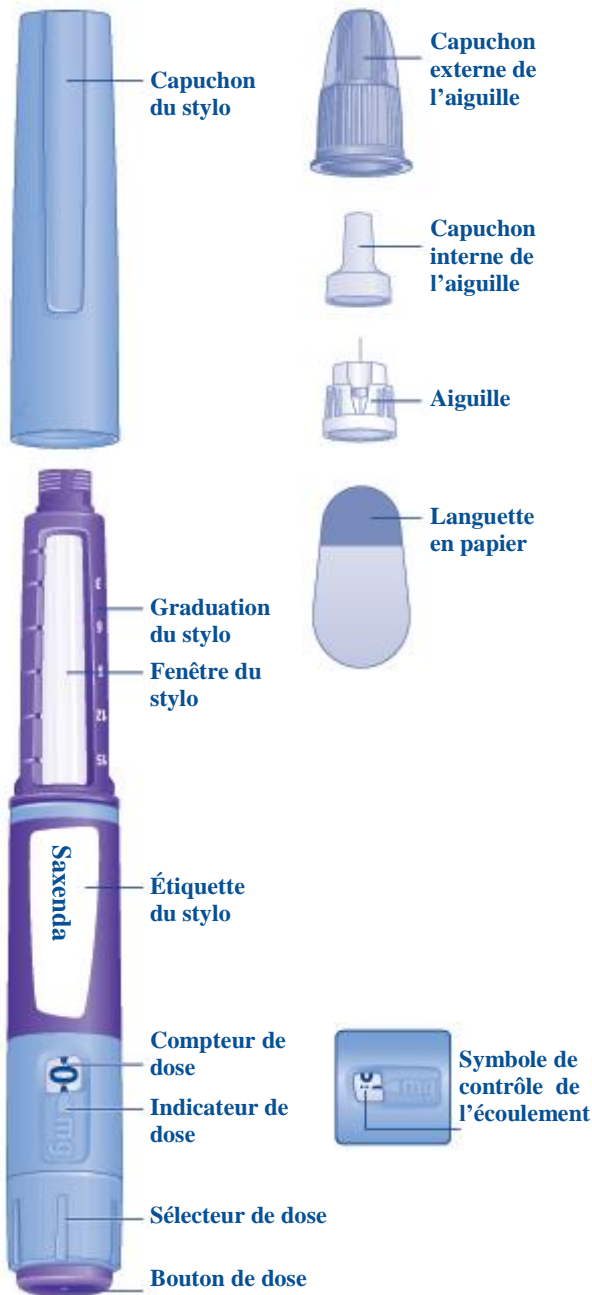
Votre stylo est un stylo sélecteur de dose prérempli. Il contient 18 mg de liraglutide et délivre des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg et 3,0 mg. Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32 G.

Les aiguilles ne sont pas incluses dans la boîte.

△ Information importante

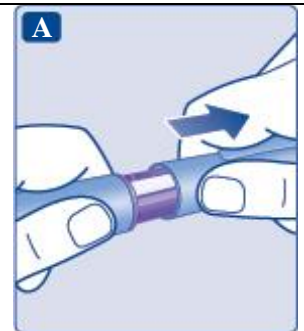
Accordez une attention particulière à ces instructions car elles sont importantes pour une utilisation du stylo de manière sécuritaire.








Stylo prérempli Saxenda et
aiguille (exemple)



1 Préparation de votre stylo avec une aiguille neuve

- **Contrôlez le nom et l'étiquette de couleur** de votre stylo pour vous assurer qu'il contient Saxenda. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type de médicament injectable. Si vous n'utilisez pas le bon médicament, cela pourrait être néfaste pour votre santé.
- **Retirez le capuchon du stylo.**



<ul style="list-style-type: none"> • Vérifiez que la solution présente dans votre stylo est limpide et incolore. Regardez à travers la fenêtre du stylo. Si la solution paraît trouble, n'utilisez pas le stylo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Prenez une aiguille neuve et retirez la languette en papier. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Insérez l'aiguille de manière bien droite sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard. Vous en aurez besoin après l'injection pour retirer l'aiguille du stylo de manière sécuritaire. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retirez la protection interne de l'aiguille et jetez-la. Si vous essayez de la remettre, vous risquez de vous piquer accidentellement avec l'aiguille. Une goutte de solution peut apparaître au bout de l'aiguille. Ceci est normal, mais vous devez quand même vérifier l'écoulement si vous utilisez un stylo neuf pour la première fois. Ne mettez pas d'aiguille neuve sur votre stylo tant que vous n'êtes pas prêt à effectuer votre injection. △ Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Ceci pourra prévenir le risque d'obstruction des aiguilles, de contamination, d'infection et de dose incorrecte. △ N'utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée. 	
<p>2 Vérification de l'écoulement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vérifiez l'écoulement avant votre première injection avec chaque stylo neuf. Si votre stylo est déjà en cours d'utilisation, passez à l'étape 3 « Sélection de votre dose ». • Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le compteur de dose affiche le symbole de contrôle de l'écoulement (). 	 <p>Symbole de contrôle de l'écoulement sélectionné</p>

- Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0. Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose.
Une goutte de solution doit apparaître au bout de l'aiguille.

Une petite goutte peut rester au bout de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.

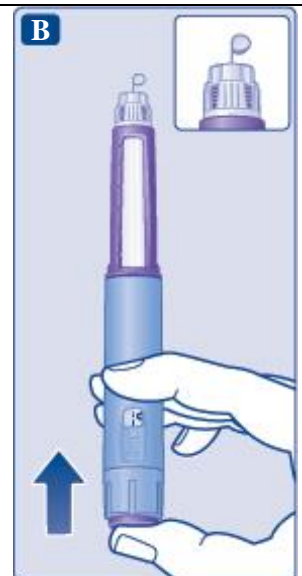
Si aucune goutte n'apparaît, répétez l'étape 2 « Vérification de l'écoulement » jusqu'à 6 fois. S'il n'y a toujours pas de goutte, changez l'aiguille et répétez à nouveau l'étape 2 « Vérification de l'écoulement ».

Si vous ne voyez toujours pas de goutte, jetez le stylo et utilisez un stylo neuf.

- △ **Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaisse** au bout de l'aiguille avant d'utiliser un nouveau stylo pour la première fois. Ceci permet de s'assurer de l'écoulement de la solution.

Si aucune goutte n'apparaît, vous n'injecterez **pas** de médicament, même si le compteur de dose bouge. **Cela peut indiquer que l'aiguille est bouchée ou endommagée.**

Si vous ne vérifiez pas l'écoulement avant votre première injection avec chaque nouveau stylo, vous pourriez ne pas recevoir la dose prescrite et Saxenda pourrait ne pas avoir l'effet escompté.



3 Sélection de votre dose

- **Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le compteur de dose affiche votre dose (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg).**

Si vous n'avez pas sélectionné la bonne dose, vous pouvez tourner le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre pour sélectionner la dose correcte.

Le stylo vous permet de sélectionner jusqu'à 3,0 mg maximum.

Le sélecteur de dose modifie la dose. Seuls le compteur de dose et l'indicateur de dose montreront le nombre de mg que vous sélectionnez par dose.

Vous pouvez sélectionner jusqu'à 3,0 mg par dose. Si votre stylo contient moins de 3,0 mg, le compteur de dose se bloque avant d'afficher 3,0.

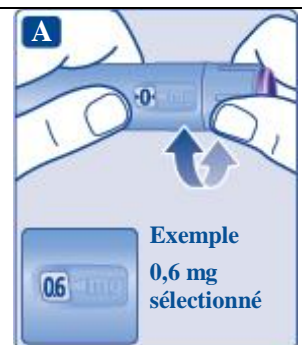
Le sélecteur de dose émet des clics différents lorsque vous le tournez dans un sens ou dans l'autre, ou lorsque vous dépassez le nombre de mg restants. Ne comptez pas les clics du stylo.

- △ **Avant d'injecter ce médicament, utilisez toujours le compteur de dose et l'indicateur de dose pour voir le nombre de mg sélectionné.**

Ne comptez pas les clics du stylo.



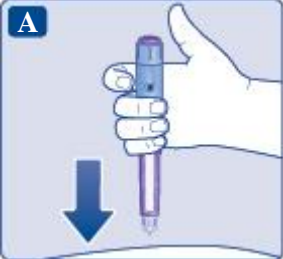
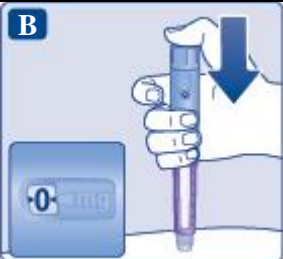

N'utilisez pas la graduation du stylo. Elle ne donne qu'une indication approximative de la quantité de solution qui reste dans votre stylo.

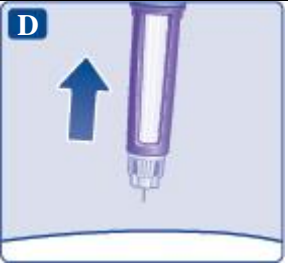

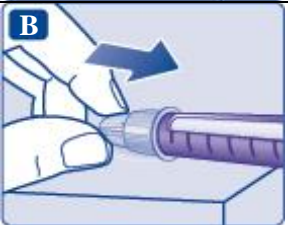
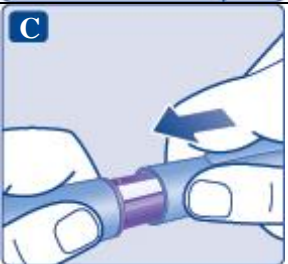
Seules des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg doivent être sélectionnées avec le sélecteur de dose. La dose sélectionnée doit s'aligner parfaitement en face de l'indicateur de dose afin d'obtenir une dose correcte.



Quelle quantité de solution reste-t-il ?

- La **graduation du stylo** vous donne une indication **approximative** de la quantité de solution qui reste dans votre stylo.

	 <p>A Quantité approx. de solution restante</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Pour voir précisément combien il reste de solution, utilisez le compteur de dose : Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le compteur de dose se bloque. S'il indique 3,0, il reste au moins 3,0 mg dans votre stylo. Si le compteur de dose se bloque avant 3,0 mg, il ne reste pas assez de solution pour une dose complète de 3,0 mg. <p>Si vous avez besoin d'une dose de médicament supérieure à celle qui reste dans votre stylo Vous pouvez diviser votre dose entre votre stylo en cours d'utilisation et un stylo neuf, uniquement si vous avez été formé et conseillé par votre médecin ou infirmier/ère. Utilisez une calculatrice pour définir les doses selon les instructions de votre médecin ou infirmier/ère.</p> <p>⚠ Soyez très vigilant pour calculer correctement. Si vous n'êtes pas sûr de savoir diviser votre dose entre deux stylos, sélectionnez et injectez la dose dont vous avez besoin à l'aide d'un stylo neuf.</p>	 <p>B</p> <p>Exemple</p> <p>Compteur de dose bloqué : 2,4 mg restants</p>
<p>4 Injection de votre dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insérez l'aiguille dans votre peau comme votre médecin ou votre infirmier/ère vous l'a montré. • Assurez-vous que vous pouvez voir le compteur de dose. Ne le recouvrez pas avec vos doigts. Cela pourrait interrompre l'injection. 	 <p>A</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose affiche 0. Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose. Vous pourrez alors entendre ou sentir un clic. 	 <p>B</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Une fois que le compteur de dose est revenu à 0, maintenez l'aiguille dans votre peau et comptez lentement jusqu'à 6. • Si l'aiguille est retirée prématurément, vous pourriez voir un flux de solution s'écoulant de la pointe de l'aiguille. Dans ce cas, toute la dose n'aura pas été délivrée. 	 <p>C Comptez lentement : 1-2-3-4-5-6</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Retirez l'aiguille de votre peau. Si du sang apparaît au niveau du site d'injection, appuyez légèrement. Ne frottez pas la zone. <p>Vous pourrez éventuellement voir une goutte de solution au bout de l'aiguille après l'injection. Ceci est normal et n'affecte pas votre dose.</p> <p>△ Pour savoir combien de mg vous injectez, regardez toujours le compteur de dose. Maintenez le bouton de dose enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose indique 0.</p> <p>Comment détecter qu'une aiguille est bouchée ou endommagée ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si le compteur de dose n'affiche pas 0 alors que le bouton de dose a été maintenu enfoncé, l'aiguille que vous avez utilisée est peut-être bouchée ou endommagée. • Dans ce cas, vous n'avez pas reçu de médicament du tout, même si le compteur de dose a bougé par rapport à la dose sélectionnée au départ. <p>Comment manipuler une aiguille bouchée ? Changez l'aiguille comme décrit à l'étape 5 « Après votre injection » et répétez toutes les étapes en commençant par l'étape 1 « Préparation de votre stylo avec une aiguille neuve ». Assurez-vous que vous sélectionnez la totalité de la dose dont vous avez besoin.</p> <p>Ne touchez jamais le compteur de dose en cours d'injection. Cela pourrait interrompre l'injection.</p>	
<p>5 Après votre injection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placez l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille, sur une surface plane, sans toucher l'aiguille ni le capuchon externe de l'aiguille. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Lorsque l'aiguille est recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille. • Dévissez l'aiguille et jetez-la avec précaution. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Remettez le capuchon sur votre stylo après chaque utilisation pour protéger la solution de la lumière. <p>Jetez toujours l'aiguille après chaque injection pour assurer des injections adaptées et éviter l'obstruction des aiguilles. Si l'aiguille est bouchée, vous n'injecterez pas de médicament du tout.</p> <p>Lorsque le stylo est vide, jetez-le sans l'aiguille, selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales.</p> <p>△ N'essayez jamais de remettre la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille. Vous risqueriez de vous piquer.</p> <p>△ Retirez toujours l'aiguille de votre stylo après chaque injection. Ceci pourra prévenir le risque d'obstruction des aiguilles, de contamination, d'infection, de fuite de la solution et de dose incorrecte.</p>	
<p>△ Informations supplémentaires importantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles hors de la vue et de la portée des autres personnes, en particulier des enfants. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Ne partagez jamais votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. • Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées afin de prévenir le risque de blessure avec l'aiguille et d'infection croisée. 	
<p>Entretien de votre stylo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne laissez pas le stylo dans une voiture ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid. • N'injectez pas Saxenda s'il a été congelé. Si vous le faites, le médicament pourrait ne pas avoir l'effet escompté. • N'exposez pas votre stylo à la poussière, à la saleté ou à un liquide. • Ne lavez pas votre stylo, ne le trempez pas et ne le graissez pas. Vous pouvez, si nécessaire, le nettoyer à l'aide d'un chiffon imbibé de détergent doux. • Ne laissez pas tomber votre stylo et ne le heurtez pas contre des surfaces dures. Si vous le laissez tomber ou si vous avez l'impression qu'il y a un problème, mettez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement avant de réaliser l'injection. • N'essayez pas de remplir votre stylo. Une fois qu'il est vide, il doit être jeté. • N'essayez pas de réparer votre stylo ou de le démonter. 	

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le liraglutide, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'hypoglycémie en cas de surdosage au liraglutide, provenant d'essai(s) clinique(s), de la littérature et de rapports spontanés, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le surdosage au liraglutide et l'hypoglycémie est une possibilité raisonnable. La formulation actuelle de la section 4.9 du RCP et des sections correspondantes de la notice de liraglutide dans le traitement du DT2 et le contrôle du poids devrait être modifiée pour informer les professionnels de santé qu'une hypoglycémie s'est produite dans les cas de surdosage au liraglutide.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au liraglutide, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du(es) médicament(s) contenant du liraglutide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées dans l'information produit.

Le CHMP recommande de modifier les termes de l'autorisation de mise sur le marché.