Saxenda

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

Adultes

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.

Adolescents (≥ 12 ans)

Saxenda peut être utilisé en complément d'une alimentation saine et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adolescents à partir de 12 ans ayant :
- une obésité (correspondant à un IMC ≥ 30 kg/m² chez les adultes selon les seuils internationaux)* et
- un poids corporel supérieur à 60 kg.

Le traitement par Saxenda doit être interrompu et réévalué si les patients n'ont pas perdu au moins 4 % de leur IMC ou de leur Z-score d'IMC après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour ou à la dose maximale tolérée.

* Seuils d'IMC selon l'IOTF pour l'obésité en fonction du sexe entre 12 et 18 ans (voir tableau 1), en accord avec le plan de l'étude 4180, voir la rubrique 5.1.

Tableau 1 Seuils d'IMC selon l'IOTF pour l'obésité en fonction du sexe entre 12 et 18 ans

Âge (années)	**IMC correspondant à 30 kg/m² pour les adultes selon les seuils internationaux.**	
	Garçons	**Filles**
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

Enfants (de 6 à < 12 ans)

Saxenda est indiqué en complément d'une alimentation saine et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez les enfants âgés de 6 à <12 ans ayant

- une obésité (IMC ≥ 95e percentile)* et
- un poids corporel ≥ 45 kg

Le traitement par Saxenda doit être interrompu et réévalué si les patients n'ont pas perdu au moins 4 % de leur IMC ou de leur Z-score d'IMC après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour ou à la dose maximale tolérée.

*Les seuils de l'IMC du CDC pour l'obésité (≥ 95e percentile) par sexe pour les enfants de 6 à < 12 ans (voir tableau 2), en accord avec le plan de l'étude 4392, voir rubrique 5.1.

Tableau 2 Les seuils de l'IMC (Poids en kg/Taille en m²) pour l'obésité (≥ 95e percentile) par sexe chez les enfants de 6 à < 12 ans

Âge (années)	Obésité IMC ≥ 95e percentile	
	Garçons	Filles
6	18,41	18,84
6,5	18,76	19,23
7	19,15	19,68
7,5	19,59	20,17
8	20,07	20,70
8,5	20,57	21,25
9	21,09	21,82
9,5	21,62	22,40
10	22,15	22,98
10,5	22,69	23,57
11	23,21	24,14
11,5	23,73	24,71

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes
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 3). 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 3 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**	

Adolescents (≥ 12 ans)

Pour les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, un schéma d'escalade de dose similaire à celui utilisé pour les adultes doit être appliqué (voir tableau 3). La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg (dose d'entretien) ou jusqu'à la dose maximale tolérée. Une dose quotidienne supérieure à 3,0 mg n'est pas recommandée.

Enfants (de 6 à < 12 ans)

Pour les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, un schéma d'escalade de dose similaire à celui utilisé pour les adultes doit être appliqué (voir tableau 3). La dose doit être augmentée jusqu'à atteindre 3,0 mg (dose d'entretien) ou jusqu'à la dose maximale tolérée. Des doses quotidiennes supérieures à 3,0 mg ne sont pas recommandées. Le liraglutide chez les enfants doit être initié par un médecin expérimenté dans la gestion de l'obésité pédiatrique.

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 hypoglycémiants) 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
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.
La sécurité et l'efficacité de Saxenda chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

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. Les sites d'injection doivent toujours être alternés afin de réduire le risque de dépôts amyloïdes au site d'injection (voir rubrique 4.8).

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

Aspiration pulmonaire en association avec une anesthésie générale ou une sédation profonde

Des cas d'aspiration pulmonaire du contenu gastrique ont été signalés chez des patients recevant des agonistes des récepteurs du GLP-1 subissant une anesthésie générale ou une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu gastrique résiduel en raison du retard de vidange gastrique (voir rubrique 4.8) doit être pris en considération avant de réaliser des procédures impliquant une anesthésie générale ou une sédation profonde.

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 aigues 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 évènements 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.

Population pédiatrique

Des épisodes d'hypoglycémie cliniquement significative ont été rapportés chez des adolescents (≥ 12 ans) traités par le liraglutide. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de l'hypoglycémie et de la conduite à tenir.

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 $ASC_{0\text{-}300\ min}$). 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.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

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'humain 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 structurelle 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 adultes avec un surpoids ou une obésité 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 4 répertorie les réactions indésirables observées chez les adultes. 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 (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 Réactions indésirables rapportées chez les adultes

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie*	Déshydratation		
Affections psychiatriques		Insomnie**			
Affections du système nerveux	Maux de tête	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****		Obstruction intestinale†
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire ***	Cholécystite***		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Urticaire		Amyloïdose cutanée
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.
†Effets indésirables issus des sources post-commercialisation

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 ≤ 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 ≤ 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.

Amyloïdose cutanée
Une amyloïdose cutanée peut apparaitre au site d'injection (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Lors d'un essai clinique conduit chez des adolescents obèses âgés de 12 ans à moins de 18 ans, 125 patients ont été exposés à Saxenda pendant 56 semaines.
Dans l'ensemble, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les adolescents obèses ont été comparables à celles observées dans la population adulte. Les vomissements ont été deux fois plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes.
Le pourcentage de patients rapportant au moins un épisode d'hypoglycémie cliniquement significative a été plus élevé avec le liraglutide (1,6 %) qu'avec le placebo (0,8 %). Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'est survenu pendant l'essai.

Lors d'un essai clinique conduit chez des enfants obèses âgés de 6 ans à moins de 12 ans (Essai 4392), 56 patients ont été exposés à Saxenda pendant 56 semaines.

Dans l'ensemble, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les enfants obèses ont été comparables à celles observées dans la population adolescent et adulte.

Les enfants ont rapporté davantage d'événements gastro-intestinaux dans les groupes liraglutide et placebo par rapport aux adolescents et aux adultes, avec une augmentation des vomissements d'un facteur 2 observée chez les enfants par rapport aux adolescents.

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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 adultes.

- **Essai 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839) :** un total de 3 731 patients présentant une obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) ou un surpoids (IMC ≥ 27 kg/m^2) avec une dyslipidémie et/ou une hypertension ont été stratifiés selon le statut prédiabétique à la sélection et l'IMC à l'inclusion (≥ 30 kg/m^2 ou < 30 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 prédiabète 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 prédiabète (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 ≥ 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 ≥ 5 % et > 10 % avec le liraglutide qu'avec le placebo (tableaux 5-7). 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 5 à 9 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 ≥ 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 ≥ 5 % après 12 semaines. Dans l'essai 2, 50,4 % des patients ont obtenu une perte de poids ≥ 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 ≥ 5 % et 51 % une perte de poids ≥ 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 ≥ 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 5, 6 et 7).

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 8).

Tableau 5, 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.

Tableau 6, 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	Inclusion	Change-ment	Inclusion	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.

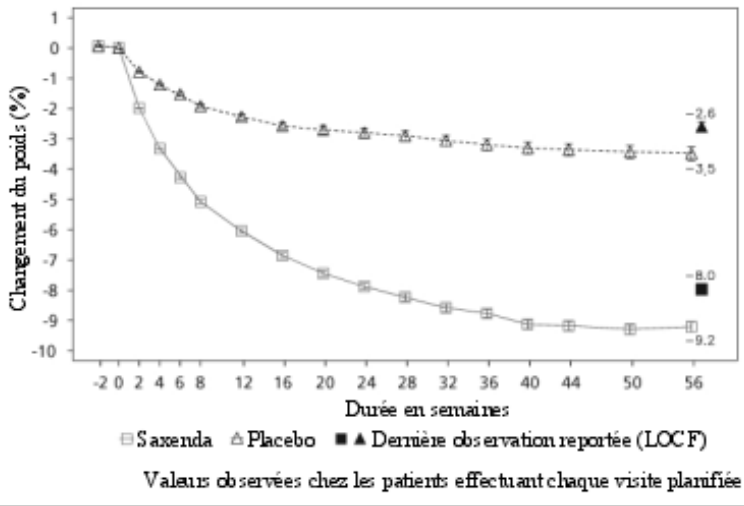

Figure 1 Changement du poids (%) par rapport à l'inclusion en fonction du temps dans l'essai 1 (0 -56 semaines)

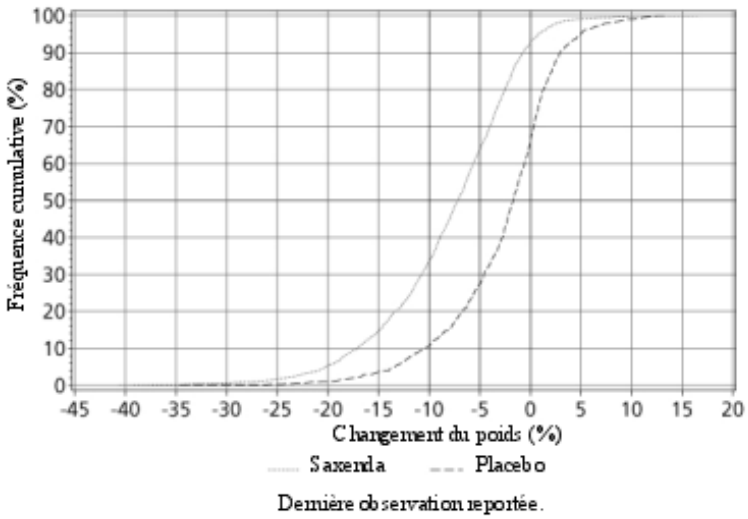

Figure 2 Distribution cumulative du changement du poids (%) après 56 semaines de traitement dans l'essai 1

Tableau 7, 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	Chan-gement	Inclusion	Chan-gement	
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 8, 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 9, 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.

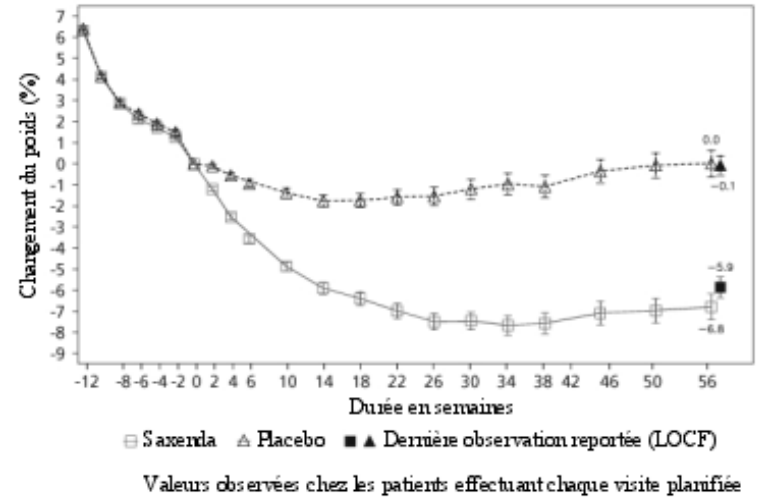

Figure 3 Changement du poids (%) par rapport à la randomisation (semaine 0) en fonction du temps dans l'essai 4

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).

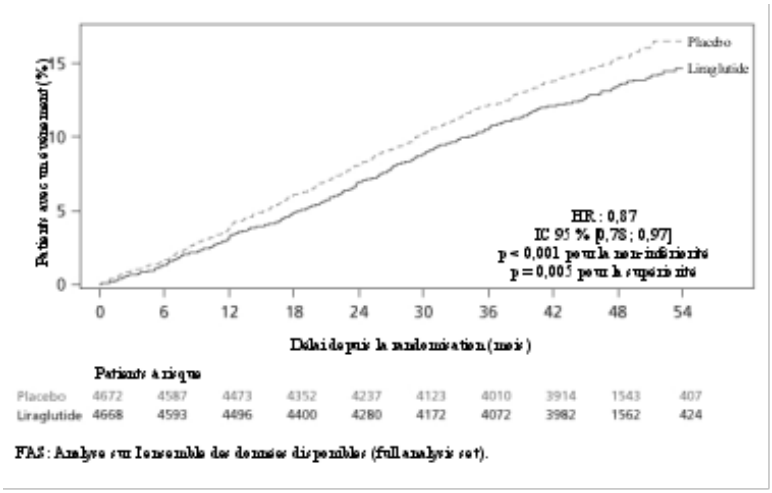

Figure 4 Kaplan Meier du délai de survenue du premier MACE – Analyse de la population FAS

Population pédiatrique

Lors d'un essai en double aveugle comparant l'efficacité et la sécurité de Saxenda versus placebo sur la perte de poids chez des patients adolescents obèses âgés de 12 ans et plus, Saxenda a été supérieur au placebo en termes de perte de poids (évaluée par le score d'écart-type [SET] de l'IMC) après 56 semaines de traitement (tableau 10).
Une proportion plus importante des patients a obtenu des réductions de l'IMC ≥ 5 % et ≥ 10 % avec le liraglutide versus placebo ainsi que des

réductions plus importantes des valeurs moyennes de l'IMC et du poids (tableau 10). Après une période de suivi de 26 semaines sans administration du produit à l'étude, une reprise de poids a été observée avec le liraglutide versus placebo (tableau 10).

Tableau 10 Essai 4180 : Changement du poids et de l'IMC à la semaine 56 par rapport à l'inclusion et changement du SET de l'IMC entre la semaine 56 et la semaine 82

	Saxenda (N = 125)	Placebo (N = 126)	Saxenda versus placebo
SET de l'IMC			
Inclusion, SET de l'IMC (ET)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Changement moyen à la semaine 56 (IC 95 %)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Semaine 56, SET de l'IMC (ET)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Changement moyen entre la semaine 56 et la semaine 82, SET de l'IMC (IC 95 %)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Poids			
Inclusion, kg (ET)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Changement moyen à la semaine 56, % (IC 95 %)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Changement moyen à la semaine 56, kg (IC 95 %)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
IMC			
Inclusion, kg/m² (ET)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Changement moyen à la semaine 56, kg/m² (IC 95 %)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Proportion de patients avec une réduction ≥ 5 % de l'IMC à la semaine 56 par rapport à l'inclusion, % (IC 95 %)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proportion de patients avec une réduction ≥ 10 % de l'IMC à la semaine 56 par rapport à l'inclusion, % (IC 95 %)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Analyse complète. Pour le SET de l'IMC, le poids et l'IMC, 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 le SET de l'IMC, les valeurs à la semaine 56 sont des moyennes, les changements entre la semaine 56 et la semaine 82 sont des moyennes estimées (moindres carrés) et les différences de traitement à la semaine 82 sont des différences de traitement estimées. Pour les proportions de patients ayant perdu ≥ 5 %/≥ 10 % de leur IMC à l'inclusion, les odds ratios estimés sont présentés. Les observations manquantes ont été imputées à partir du groupe placebo en utilisant la méthode d'imputation multiple (x 100) par saut de référence.
*p < 0,01, **p < 0,001. IC = intervalle de confiance. ET = écart-type.

Sur la base de la tolérance, 103 patients (82,4 %) sont passés et restés à la dose de 3,0 mg, 11 patients (8,8 %) sont passés et restés à la dose de 2,4 mg, 4 patients (3,2 %) sont passés et restés à la dose de 1,8 mg, 4 patients (3,2 %) sont passés et restés à la dose de 1,2 mg et 3 patients (2,4 %) sont restés à la dose de 0,6 mg.
Aucun effet sur la croissance ou le développement pubertaire n'a été observé après 56 semaines de traitement.

Une étude menée 16 semaines en double aveugle et 36 semaines en ouvert a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Saxenda chez des enfants adolescents atteints du syndrome de Prader-Willi et présentant une obésité. L'étude a inclus 32 patients âgés de 12 à < 18 ans (partie A) et 24 patients âgés de 6 à < 12 ans (partie B). Les patients ont été randomisés en 2:1 pour recevoir Saxenda ou un placebo. Les patients ayant un poids corporel inférieur à 45 kg ont débuté l'escalade de dose à une dose plus faible ; 0,3 mg au lieu de 0,6 mg, jusqu'à une dose maximale de 2,4 mg.
La différence estimée entre les traitements par le SET de l'IMC (moyenne), à 16 semaines (partie A : -0,20 vs -0,13; partie B : -0,50 vs -0,44) et à 52 semaines (partie A : -0,31 vs -0,17 ; partie B : -0,73 vs -0,67) était similaire avec Saxenda et le placebo.
Aucun problème additionnel de sécurité n'a été observé au cours de l'essai.

Une étude menée 56 semaines en double aveugle incluant 82 enfants, âgés de 6 à < 12 ans, avec une obésité, qui ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit du liraglutide 3,0 mg, soit un placebo, une fois par jour. Tous les patients ont bénéficié d'un accompagnement concernant une nutrition saine et l'activité physique tout au long de l'essai.

À la fin du traitement (semaine 56), l'amélioration de l'IMC avec le liraglutide était supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo (voir Tableau 11). De plus, une proportion plus élevée de patients a atteint une réduction de ≥ 5 % de l'IMC avec le liraglutide par rapport au placebo (voir Tableau 11).

Tableau 11 SCALE KIDS 4392 : Résultats à 56 semaines

	SAXENDA (N = 56)	**Placebo (N = 26)**	**SAXENDA versus Placebo**
IMC			
IMC moyen à l'inclusion, kg/m² (ET)	30,9 (4,7)	31,3 (7,0)	
Changement moyen par rapport à l'inclusion, % (IC 95 %)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56, -3,24)
Proportion de patients ayant une réduction ≥ 5 % de l'IMC à l'inclusion à la semaine 56, OR (IC 95 %)	46,2 %	8,7 %	6,27 (1,36, 28,79)
Poids			
Poids moyen à l'inclusion, kg (ET)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	
Changement moyen par rapport à l'inclusion, % (IC 95%)	1,59	9,96	-8,37 (-13,39, -3,34)

IMC : Indice de masse corporelle, ET : Écart-type, IC : Intervalle de confiance.
Pour l'IMC et le poids corporel, les valeurs à l'inclusion sont des moyennes, les changements par rapport à l'inclusion à la semaine 56 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 % de leur IMC à l'inclusion, les odds ratios estimés sont présentés.
ANCOVA : Les réponses à la semaine 56 ont été analysées à l'aide d'un modèle d'analyse de la covariance prenant en compte le traitement randomisé, les groupes de stratification (sexe et stade de Tanner à l'inclusion) et l'interaction entre les groupes de stratification comme facteurs, et l'inclusion du critère de jugement comme covariable. RD-MI : Les observations manquantes ont été imputées de façon multiple (x 1000) à partir des participants récupérés, quel que soit le bras de traitement randomisé.

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 ($ASC_{T/24}$) était d'environ 31 nmol/l chez les patients obèses (IMC de 30 à 40 kg/m^2) 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 [^{3}H]-liraglutide à des sujets sains, le principal composant plasmatique était le liraglutide intact. Deux métabolites plasmatiques mineurs ont été détectés (≤ 9 % et ≤ 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 [^{3}H]-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 pour le liraglutide 3,0 mg ont été évaluées dans des études cliniques chez les patients adolescents obèses âgés de 12 à moins de 18 ans (134 patients, poids corporel allant de 62 à 178 kg). L'exposition au liraglutide chez les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans) était similaire à celle observée chez les adultes obèses.

Les propriétés pharmacocinétiques pour le liraglutide 3,0 mg ont également été évaluées dans des études cliniques chez des enfants ayant une obésité âgés de 6 à moins de 12 ans (59 patients, poids corporel allant de 35 à 114 kg). L'exposition au liraglutide chez les enfants (âgés de 6 à moins de 12 ans) était plus élevée que celle observée chez adolescents et les adultes. Après correction pour le poids corporel, l'exposition était similaire à celle observée chez les adultes et les adolescents.

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.

Chez les rats juvéniles, le liraglutide a entraîné un retard de la maturation sexuelle aussi bien chez les mâles que chez les femelles à des expositions cliniques pertinentes. Ces retards n'ont pas eu d'impact sur la fertilité et la capacité de reproduction de chacun des deux sexes ou sur la capacité des femelles à maintenir une gestation.

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 prérempli.

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 Alle 1
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

06/2025

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