

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{PR}**SAXENDA**[®]

liraglutide injection

6 mg/mL

Solution injectable dans un stylo prérempli

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

Gestion du poids

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

Date d'approbation initiale :
26 février 2015

Date de révision :
24 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281967

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions	04/2024
---------------------------------	---------

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE Error! Bookmark not defined.

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.3 Administration	7
4.4 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	14
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	21
8.3 Effets indésirables peu courants (< 1 %) observés au cours des essais cliniques.....	21
8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.1 Aperçu.....	22
9.2 Interactions médicament-médicament	22
9.3 Interactions médicament-aliment.....	24

9.4 Interactions médicament- plante médicinale	24
9.5 Interactions médicament- tests de laboratoire.....	24
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1 Mode d'action	25
10.2 Pharmacodynamie.....	25
10.3 Pharmacocinétique.....	26
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	27
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	28
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	28
14 ESSAIS CLINIQUES.....	28
14.1 Conception des essais et caractéristiques démographiques des études.....	28
14.2 Résultats des études	31
15 MICROBIOLOGIE.....	40
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	40
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Saxenda® (liraglutide injection) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids à long terme chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- 30 kg/m² ou plus (obésité) ou
- 27 kg/m² ou plus (surpoids) en présence d'au moins une maladie liée au poids (comme l'hypertension, le diabète de type 2 ou la dyslipidémie) et après l'échec d'une intervention de gestion du poids.

Limites de l'utilité :

1. Les données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques du produit chez les patients ayant un IMC de 27 à 29,9 kg/m² en présence d'au moins une maladie liée au poids (comme l'hypertension, le diabète de type 2 ou la dyslipidémie) sont limitées (N = 149).

Saxenda® est indiqué comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids à long terme chez les patients pédiatriques de 12 ans à moins de 18 ans avec :

- une réponse inadéquate à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique, lorsqu'employés seuls;
- un poids corporel supérieur à 60 kg (132 lb) et
- un indice de masse corporelle (IMC) initial correspondant à ≥ 30 kg/m² pour les adultes (obésité) selon les seuils internationaux* (voir le Tableau 1).

Limites de l'utilité :

1. L'innocuité et l'efficacité de Saxenda® chez les patients pédiatriques atteints de diabète de type 2 n'ont pas été établies.

1.1 Enfants

Enfants (de 12 ans à moins de 18 ans) : d'après les données présentées à Santé Canada et examinées par cet organisme, l'innocuité et l'efficacité de Saxenda® chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de Saxenda® chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans présentant des causes secondaires d'obésité n'ont pas été étudiées.

Tableau 1 Seuils d'IMC de l'International Obesity Task Force (IOTF) pour l'obésité selon le sexe chez les patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

Âge (ans)	Indice de masse corporelle 30 kg/m ²	
	Garçons	Filles
12,0	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13,0	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14,0	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15,0	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16,0	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17,0	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18,0	30,00	30,00

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : il est possible que les patients de ≥ 65 ans présentent plus d'effets secondaires gastro-intestinaux quand ils reçoivent Saxenda®. L'expérience thérapeutique acquise chez les patients de ≥ 75 ans est très limitée.

Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue (voir 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Patients hypersensibles au liraglutide ou à n'importe quel ingrédient de la formule. (Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).
- Femmes enceintes ou qui allaitent (voir 7.1 Populations particulières).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

Le liraglutide cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde, qui dépendent de la dose et de la durée du traitement, chez des rats et des souris des deux sexes, à des expositions cliniquement pertinentes (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). On ignore si le liraglutide peut causer chez l'humain des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, car les études cliniques et les études non cliniques n'ont pas permis d'exclure une pertinence pour l'humain.

Saxenda® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2. Sur la base des constatations relevées chez des rongeurs, une surveillance par le dosage de la calcitonine ou une échographie thyroïdienne a été effectuée durant les essais cliniques, ce qui est susceptible d'avoir augmenté le nombre de thyroïdectomies inutiles. On ignore si la surveillance par le dosage de la calcitonine ou une échographie thyroïdienne réduira le risque de tumeur des cellules C de la thyroïde chez l'humain. Les patients devraient être conseillés au sujet du risque de tumeurs de la thyroïde et renseignés sur leurs symptômes (**voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES ET 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Déterminer l'IMC du patient. L'IMC est le quotient du poids (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres).

4.1 Considérations posologiques

Saxenda® et Victoza® contiennent le même ingrédient actif (liraglutide) et ne doivent donc pas être utilisés ensemble. Saxenda® et Victoza® ne peuvent pas être substitués l'un à l'autre.

Saxenda® et l'insuline ne doivent pas être administrés ensemble. Saxenda® n'a pas été étudié chez les patients insulino-traités.

Patients diabétiques de type 2

Saxenda® ne doit pas être associé à un autre agoniste du récepteur du GLP-1.

Au début du traitement par Saxenda®, envisager de diminuer la dose de tout sécrétagogue de l'insuline coadministré (comme une sulfonyleurée) pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Saxenda® ne remplace pas l'insuline.

En présence de diabète de type 2, l'arrêt du traitement par Saxenda® risque de faire monter la glycémie.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Pour les adultes ayant un IMC initial de 27 kg/m² ou plus, la dose d'entretien quotidienne recommandée est de 3,0 mg/jour. La prise de doses quotidiennes supérieures à 3,0 mg n'est pas recommandée.

Tous les patients devraient suivre le schéma d'augmentation de la dose du Tableau 2 pour réduire la probabilité de symptômes gastro-intestinaux. Si des patients ne tolèrent pas une nouvelle dose pendant la période d'augmentation, le schéma peut être modifié en reportant chaque augmentation pour un report total de 7 jours au maximum.

Tableau 2 Schéma d'augmentation de la dose

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

Les doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg et 2,4 mg sont destinées à atténuer les symptômes gastro-intestinaux au début de l'augmentation de la dose.

Le traitement par Saxenda[®] doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si le patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

Enfants (de 12 ans à moins de 18 ans) : pour les patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans, un schéma d'augmentation de la dose semblable à celui des adultes doit être appliqué (voir le Tableau 2). La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg (dose d'entretien) ou jusqu'à la dose maximale tolérée. La prise de doses quotidiennes supérieures à 3,0 mg n'est pas recommandée. Les patients pédiatriques qui ne tolèrent pas la dose quotidienne de 3 mg peuvent voir leur dose d'entretien réduite à 2,4 mg par jour. Il faut interrompre le traitement par Saxenda[®] si le patient ne tolère pas la dose de 2,4 mg. Si des patients pédiatriques ne tolèrent pas une nouvelle dose pendant la période d'augmentation, la dose peut également être réduite au niveau précédent. L'augmentation de la dose chez les patients pédiatriques peut prendre jusqu'à 8 semaines.

Il faut évaluer la variation de l'IMC après 12 semaines de traitement d'entretien et interrompre le traitement par Saxenda[®] si le patient n'a pas présenté de réduction de l'IMC d'au moins 1 % par rapport à la valeur initiale, car il est peu probable que le patient atteigne et maintienne une perte de poids significative sur le plan clinique avec la poursuite du traitement.

4.3 Administration

Saxenda[®] se prend une fois par jour, à n'importe quelle heure, indépendamment des repas.

Saxenda[®] peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le point d'injection et l'heure d'administration peuvent être changés sans ajustement de la dose. Saxenda[®] ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Il faut toujours assurer la rotation des points d'injection dans une même région pour réduire le risque d'amyloïdose cutanée (voir 8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ).

La solution Saxenda® doit être inspectée avant chaque injection et ne peut être utilisée que si elle est claire et incolore, et ne contient aucune particule.

4.4 Dose oubliée

Si une dose est sautée, le traitement une fois par jour devrait recommencer tel que prescrit, au moment de la prochaine dose prévue. Ne pas prendre une dose supplémentaire ou plus élevée pour compenser la dose oubliée.

Sur la base de la demi-vie d'élimination, les patients devraient être avisés de recommencer le traitement à la dose de 0,6 mg si plus de 3 jours se sont écoulés depuis la dernière dose de Saxenda®. Cette approche atténuera les symptômes gastro-intestinaux associés à la reprise du traitement.

5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été signalés lors des essais cliniques portant sur le liraglutide et depuis sa mise en marché. La surdose a entraîné, entre autres, des nausées et des vomissements intenses. Des cas d'hypoglycémie grave ont également été observés. En cas de surdose, il faut instaurer un traitement de soutien approprié, adapté aux signes cliniques et aux symptômes du patient. Il faut observer le patient au cas où des signes cliniques de déshydratation apparaîtraient, et surveiller la glycémie.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution injectable, 6 mg/mL	Eau pour injection, phénol, phosphate disodique dihydraté et propylène glycol. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et emballage.

Saxenda® est une solution claire et incolore pour injection sous-cutanée fournie dans un stylo multidose prérempli qui permet d'injecter des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou

3,0 mg. (6 mg/mL, 3 mL). Saxenda® est disponible dans les formats suivants de boîtes de stylos multidoses préremplis et jetables :

3 stylos Saxenda®

5 stylos Saxenda®

Chaque 1 mL de solution Saxenda® contient 6 mg de liraglutide. Chaque stylo prérempli contient 3 mL de solution Saxenda® (soit 18 mg de liraglutide anhydre sans sel).

Chaque stylo Saxenda® est destiné à un seul patient. Un stylo Saxenda® ne doit jamais être utilisé par plus d'un patient, même si l'aiguille est changée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » au début de la Partie I, intitulée « Renseignements pour le professionnel de la santé ».

Généralités

L'innocuité et l'efficacité de Saxenda® en association avec d'autres produits amaigrissants, y compris les médicaments d'ordonnance, les médicaments en vente libre et les plantes médicinales, n'ont pas été établies.

Saxenda® ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Le stylo Saxenda® ne doit jamais être partagé. Le stylo Saxenda® ne doit jamais être utilisé par plus d'un patient, même si l'aiguille a été changée. Un tel partage pose un risque de transmission d'agents pathogènes à diffusion hématogène.

Néoplasmes mammaires : dans les essais cliniques sur Saxenda®, un plus grand nombre de cas de cancer du sein ont été observés chez les patientes recevant Saxenda® que chez les patientes témoins (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

Cancérogenèse et mutagenèse

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde : Saxenda® cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes ou carcinomes), qui dépendent de la dose et de la durée du traitement, chez des rats et des souris des deux sexes, à des expositions cliniquement pertinentes (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Des carcinomes malins des cellules C de la thyroïde ont été détectés chez des rats et des souris. Une augmentation statistiquement significative du taux de cancer a été observée chez des rats recevant le liraglutide à 10 fois l'exposition clinique, par rapport aux rats témoins. On ignore si Saxenda® peut causer chez l'humain des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, car les études cliniques et les études non cliniques n'ont pas permis de déterminer la pertinence chez l'humain des tumeurs murines causées par le liraglutide.

La calcitonine, un marqueur biologique du carcinome médullaire de la thyroïde, a été dosée tout au long des essais cliniques sur Saxenda®. Durant les essais cliniques, on a rapporté un cas d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde chez les patients sous Saxenda®, comparativement à aucun cas chez ceux sous placebo. Le patient qui a présenté une hyperplasie des cellules C de la thyroïde avait un taux de calcitonine dans le sang élevé à la visite de sélection. Il n'y a eu aucun cas de cancer médullaire de la thyroïde chez les patients sous Saxenda®, mais un cas a été signalé chez les patients sous placebo.

Il est important d'informer les patients du risque de carcinome médullaire de la thyroïde et des symptômes d'une tumeur de la thyroïde, comme une dysphagie, une dyspnée, un enrouement persistant ou la présence d'une masse dans le cou. Vu la spécificité peu élevée du dosage sérique de la calcitonine, et en raison de la fréquence généralement élevée des maladies de la thyroïde, on ignore si la surveillance par l'échographie de la thyroïde ou le dosage de la calcitonine fera diminuer le risque de carcinome médullaire de la thyroïde; une telle surveillance risque d'augmenter le nombre d'interventions inutiles. Si une échographie du cou ou un examen physique effectué pour une raison autre qu'un cancer met en évidence des nodules de la thyroïde, on doit adresser le patient à un endocrinologue pour des examens supplémentaires. Bien que la pertinence de la surveillance régulière du taux sérique de calcitonine soit incertaine chez les patients traités par Saxenda®, les patients ayant un taux élevé de calcitonine doivent être adressés à un endocrinologue pour des examens supplémentaires. Les patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde ont généralement un taux de calcitonine > 50 ng/L.

Cardiovasculaire

Les effets de Saxenda® sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'ont pas été établis.

Hausse de la fréquence cardiaque : lors des essais cliniques, la surveillance clinique habituelle a mis en évidence une hausse moyenne de 2 à 3 battements par minute (bpm) de la fréquence cardiaque au repos chez les patients sous Saxenda® comparativement à ceux sous placebo. Plus de patients recevant Saxenda® que de patients recevant le placebo ont présenté, lors de deux visites consécutives, des changements de plus de 10 bpm (34 % vs 19 %, respectivement) et de 20 bpm (5 % vs 2 %, respectivement) par rapport au début. Au moins une valeur de fréquence cardiaque au repos supérieure à 100 bpm a été consignée pour 6 % des patients sous Saxenda® et 4 % de ceux sous placebo, et cette situation s'est produite lors de deux visites consécutives chez 0,9 % et 0,3 % des patients respectivement. Une tachycardie a été signalée comme effet indésirable pour 0,6 % des patients recevant Saxenda® et 0,1 % de ceux recevant le placebo.

Dans le cadre d'une étude de pharmacologie clinique où la fréquence cardiaque a été surveillée continuellement pendant 24 heures, le traitement par Saxenda® a été associé à une fréquence cardiaque qui était supérieure de 4 à 9 bpm à celle observée avec le placebo (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

La pertinence clinique de la hausse de fréquence cardiaque constatée avec Saxenda® n'est pas claire, surtout pour les patients atteints d'une maladie cardiaque ou cérébrovasculaire, en raison de l'exposition limitée de tels patients au traitement durant les essais cliniques.

La fréquence cardiaque doit être surveillée régulièrement, conformément aux pratiques courantes. Durant le traitement par Saxenda®, les patients devraient informer leur professionnel de la santé s'ils ont des palpitations ou sentent que leur cœur bat vite quand ils sont au repos. Si la fréquence cardiaque au repos présente une hausse soutenue pendant le traitement par Saxenda®, il faut mettre fin au traitement.

Allongement de l'intervalle PR : dans le cadre d'une étude clinique, un allongement de l'intervalle PR moyen allant jusqu'à 10 ms a été constaté chez des sujets sains recevant Saxenda® à des doses inférieures aux doses recommandées pour la gestion du poids (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Chez les volontaires sains et les patients obèses ou en surpoids, l'incidence d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré a été plus élevée avec Saxenda® qu'avec le placebo (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). La pertinence clinique de ces

changements n'a pas été élucidée. En raison de l'expérience limitée acquise chez des patients ayant déjà une anomalie du système de conduction (comme un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré marqué ou du deuxième ou troisième degré) ou un trouble du rythme cardiaque (comme une tachyarythmie), la prudence est de mise chez ces patients (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Patients présentant un infarctus du myocarde récent, une angine instable ou une insuffisance cardiaque congestive : dans les essais cliniques sur Saxenda[®], les sujets atteints d'une maladie cardiaque significative sur le plan clinique, d'un infarctus aigu du myocarde dans les 6 derniers mois, d'une angine de poitrine instable ou d'une insuffisance cardiaque congestive (classe III ou IV selon la NYHA) n'ont pas été étudiés. Par conséquent, Saxenda[®] doit être utilisé avec prudence chez cette population.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il convient de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse. Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines si vous vous sentez étourdi.

Endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie : pendant les essais cliniques, une hypoglycémie majeure a été observée chez des patients diabétiques de type 2 qui recevaient Saxenda[®]. On peut réduire le risque d'hypoglycémie en diminuant la dose de tout sécrétagogue de l'insuline coadministré (comme une sulfonylurée) (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Saxenda[®] et l'insuline ne doivent pas être administrés ensemble. Saxenda[®] n'a pas été étudié chez des patients insulino-traités.

Dans l'essai clinique pédiatrique, les patients n'étaient pas atteints de diabète de type 2, mais ont reçu des glucomètres. Une hypoglycémie cliniquement importante, définie comme une glycémie < 3 mmol/L, est survenue chez 1,6 % des patients traités par Saxenda[®] comparativement à 0,8 % des patients traités par placebo (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Il faut informer tous les patients pédiatriques du risque d'hypoglycémie et des signes et symptômes de l'hypoglycémie.

Troubles gastro-intestinaux

L'emploi de Saxenda[®] est associé à des effets indésirables gastro-intestinaux temporaires; y compris des nausées, des vomissements, de la diarrhée et une vidange gastrique ralentie (voir 8.4 Effets indésirables observés après la mise sur le marché). L'innocuité de Saxenda[®] n'a pas été étudiée chez des sujets atteints d'une maladie intestinale inflammatoire ou de gastroparésie diabétique. Saxenda[®] ne doit pas être administré à de tels patients.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : L'efficacité et l'innocuité de Saxenda[®] n'ont pas été évaluées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'administration de Saxenda[®] à de tels patients n'est pas recommandée.

Pancréatite aiguë : d'après des rapports de pharmacovigilance non sollicités, des cas de pancréatite aiguë, y compris des cas mortels et non mortels de pancréatite hémorragique ou nécrosante, ont été observés chez des patients traités par liraglutide. Au début du traitement par Saxenda[®], il y a lieu d'observer les patients de près au cas où des signes ou des symptômes de pancréatite apparaîtraient (y compris des douleurs abdominales intenses, persistantes ou intermittentes, irradiant parfois vers le dos et accompagnées ou non de

vomissements). Si on soupçonne une pancréatite, il faut interrompre rapidement le traitement par Saxenda[®], procéder à des tests de confirmation et instaurer un traitement approprié. Si une pancréatite est confirmée, le traitement par Saxenda[®] ne doit pas être repris.

Un comité d'évaluation a confirmé qu'une pancréatite aiguë était survenue chez 9 (0,3 %) des 3 291 patients traités par Saxenda[®] et 2 (0,1 %) des 1 843 patients traités par placebo dans le cadre des essais cliniques sur Saxenda[®]. De plus, 2 cas de pancréatite aiguë, survenus 74 et 124 jours après la dernière dose reçue, ont été notés chez des patients du groupe Saxenda[®] qui s'étaient retirés prématurément des essais cliniques. Deux autres cas ont été constatés chez des patients traités par Saxenda[®] : l'un est survenu pendant une période de suivi sans traitement chez un patient dont le traitement par Saxenda[®] avait cessé moins de 2 semaines plus tôt, et l'autre, chez un patient qui avait terminé le traitement depuis 106 jours. Lors de l'essai clinique mené chez des patients pédiatriques, sans examen des événements, 1 (0,8 %) patient sous Saxenda[®] a présenté une pancréatite, ce qui a entraîné l'arrêt prématuré de la prise du produit à l'essai.

On ignore si les patients ayant des antécédents de pancréatite sont exposés à un risque accru de pancréatite durant le traitement par Saxenda[®], car ces patients étaient exclus des essais cliniques.

Cholécystopathie aiguë : durant les essais cliniques sur Saxenda[®], une cholélithiase a été notée chez 2,2 % des patients sous Saxenda[®] et 0,8 % des patients sous placebo. L'incidence de cholécystite a été de 0,8 % dans le groupe Saxenda[®] et de 0,4 % dans le groupe placebo. Une cholécystectomie a été nécessaire chez la majorité des patients sous Saxenda[®] qui ont présenté une cholélithiase ou une cholécystite. Une perte de poids substantielle ou rapide peut augmenter le risque de cholélithiase, mais l'incidence de cholécystopathie aiguë était plus élevée chez les patients sous Saxenda[®] que chez ceux sous placebo même si on tenait compte du degré de perte de poids. Si une cholélithiase est soupçonnée, des examens de la vésicule biliaire et un suivi clinique approprié sont indiqués.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité : des rapports ont fait état de réactions d'hypersensibilité graves (réactions anaphylactiques et œdème de Quincke, par exemple) chez des patients traités par Saxenda[®] (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Si une réaction d'hypersensibilité survient, le patient doit cesser de prendre Saxenda[®] et tout autre médicament possiblement en cause et consulter un médecin sans tarder.

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

Psychiatrique

Comportement et idées suicidaires : dans le cadre des essais cliniques sur Saxenda[®], 9 (0,3 %) des 3 384 patients recevant Saxenda[®] ont signalé des idées suicidaires, comparativement à 2 (0,1 %) des 1 941 patients recevant le placebo; un de ces patients sous Saxenda[®] a tenté de se suicider. Dans le cadre d'un essai clinique sur Saxenda[®] mené chez des patients pédiatriques, 1 (0,8 %) des 125 patients sous Saxenda[®] s'est suicidé, et ce suicide a été évalué par l'investigateur comme étant non lié au traitement; 1 (0,8 %) patient sous Saxenda[®] et 1 (0,8 %) des 126 patients sous placebo ont tenté de se suicider lors de la période de 26 semaines sans traitement par le médicament à l'étude. Il y a lieu de surveiller l'apparition

ou l'aggravation d'une dépression et de pensées ou d'un comportement suicidaires, et tout changement inhabituel de l'humeur ou du comportement chez les patients traités par Saxenda®. Il faut cesser le traitement en cas d'idées ou de comportements suicidaires. Il faut éviter Saxenda® chez les patients ayant des antécédents de tentative de suicide ou d'idées suicidaires actives.

Insuffisance rénale

L'expérience sur l'administration de Saxenda® en présence d'une insuffisance rénale modérée est limitée. Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée pourraient présenter plus de fatigue et d'effets indésirables gastro-intestinaux. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont ceux qui ont mené le plus souvent à l'arrêt du traitement. Il n'y a pas ou à peu près pas d'expérience clinique sur l'administration de liraglutide à des patients atteints d'insuffisance rénale grave, voire terminale; son administration à ces patients n'est pas recommandée.

Les patients traités par Saxenda® doivent être mis au courant du risque de déshydratation lié aux effets secondaires gastro-intestinaux du produit et doivent prendre des précautions pour éviter la déshydratation. Des cas de dysfonction rénale ont été signalés, habituellement en association avec des nausées et vomissements, une diarrhée ou une déshydratation ayant parfois nécessité une hémodialyse. L'instauration d'un traitement par Saxenda® ou l'augmentation des doses de Saxenda® en présence d'une insuffisance rénale commande la prudence (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Saxenda® est contre-indiqué durant la grossesse. Perdre du poids ne peut pas être bénéfique à une femme enceinte et pourrait nuire au fœtus. En raison du gain de poids qui doit se produire dans les tissus maternels durant la grossesse, un gain de poids minimum sans perte de poids est recommandé à toutes les femmes enceintes, même celles qui sont en surpoids ou qui présentent une obésité.

Aucune étude sur Saxenda® n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Dans le cadre des essais cliniques sur Saxenda®, une plus grande proportion des grossesses signalées a donné lieu à une fausse-couche chez les femmes recevant Saxenda® (9 grossesses sur 31) par rapport à celles recevant le placebo (2 grossesses sur 15). Les études animales ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction et le développement, y compris des effets tératogènes, à 0,9 fois l'exposition clinique ou plus (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Saxenda® ne doit pas être administré durant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Si une patiente souhaite tomber enceinte ou tombe enceinte, elle doit cesser de prendre Saxenda®.

7.1.2 Allaitement

On ignore si Saxenda® passe dans le lait humain. Chez des animaux qui allaitaient, Saxenda® est passé inchangé dans le lait. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain et comme des études animales ont révélé que le liraglutide pouvait être tumorigène, les femmes qui allaitent doivent interrompre le traitement par Saxenda® (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.3 Enfants

Enfants (de 12 ans à moins de 18 ans) : Saxenda® peut être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans ayant un poids corporel d'au moins 60 kg (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). L'innocuité et l'efficacité de Saxenda® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : dans le cadre des essais cliniques sur Saxenda®, 232 (6,9 %) patients âgés de 65 ans ou plus, dont 17 (0,5 %) âgés de 75 ans ou plus, ont reçu Saxenda®. Il est possible que les patients de ≥ 65 ans présentent plus d'effets secondaires gastro-intestinaux quand ils reçoivent Saxenda®. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Durant la période de traitement principale des études sur la gestion du poids chez les adultes, les effets indésirables graves ont été plus fréquents avec Saxenda® (6,3 % vs 4,6 %) et ont donné lieu plus souvent au retrait du patient avec Saxenda® (1,2 % vs 0,7 %) qu'avec le placebo.

Dans le cadre des essais cliniques contrôlés menés chez les adultes, 9,8 % des patients recevant Saxenda® et 4,3 % de ceux recevant le placebo ont abandonné prématurément le traitement à cause d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez > 1 % des patients sous Saxenda®) qui ont mené à l'abandon du traitement sont les nausées (2,9 % avec Saxenda® vs 0,2 % avec le placebo), les vomissements (1,7 % vs < 0,1 %) et la diarrhée (1,4 % vs 0 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Les données qui suivent indiquent l'exposition à Saxenda® dans le cadre de quatre essais cliniques multicentriques de phase III, contrôlés par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire (un de 32 semaines et trois de 56 semaines) et d'un essai de soutien de phase II mené chez 469 patients adultes. Lors de ces essais, les patients ont reçu Saxenda® pendant une période moyenne de 45,9 semaines (médiane de 55,9 semaines).

Dans le cadre d'un essai de 56 semaines, les patients ayant des résultats anormaux aux mesures glycémiques lors de la randomisation ont été inscrits à une phase de 160 semaines (comprenant une période de suivi sans traitement de 12 semaines) (voir 14.1 Conception des essais et caractéristiques démographiques des études). Durant la période de 160 semaines, les patients ayant obtenu des résultats anormaux aux mesures glycémiques lors de la randomisation ont reçu Saxenda® pendant 109,9 semaines en moyenne (médiane de 159,3 semaines). En plus des effets indésirables énumérés dans le Tableau 3, les effets indésirables suivants sont survenus chez ≥ 1 % des patients et plus souvent chez ceux traités par Saxenda® que chez ceux sous placebo : gastro-entérite, infection des voies urinaires, gastro-entérite virale, cystite, amygdalite, diverticulite, douleur thoracique non cardiaque, douleur musculosquelettique et protrusion d'un disque intervertébral.

Les effets indésirables qui ont été signalés chez au moins 1 % des patients adultes sous Saxenda® et plus souvent dans ce groupe que dans le groupe placebo sont indiqués dans le Tableau 3.

Tableau 3 Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients sous Saxenda® et plus souvent chez ces patients que chez ceux sous placebo.

Classe de système d'organe Terme privilégié	Saxenda® N = 3 384 n (%)	Placebo N = 1 941 n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	1 329 (39,3)	267 (13,8)
Diarrhée	707 (20,9)	192 (9,9)
Constipation	658 (19,4)	165 (8,5)
Vomissements	530 (15,7)	75 (3,9)
Dyspepsie	326 (9,6)	53 (2,7)
Douleurs abdominales	182 (5,4)	60 (3,1)
Douleurs abdominales hautes	172 (5,1)	53 (2,7)
Ballonnement abdominal	151 (4,5)	58 (3,0)
Éructations	151 (4,5)	4 (0,2)
Flatulence	136 (4,0)	49 (2,5)
Reflux gastro-œsophagien	159 (4,7)	33 (1,7)
Bouche sèche	77 (2,3)	19 (1,0)
Gastrite	48 (1,4)	22 (1,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie*	46 (1,6)	19 (1,1)
Perte d'appétit	337 (10,0)	45 (2,3)
Troubles généraux et troubles au point d'injection		
Érythème au point d'injection	86 (2,5)	4 (0,2)
Réactions au point d'injection	86 (2,5)	11 (0,6)
Prurit au point d'injection	43 (1,3)	4 (0,2)
Éruptions au point d'injection	36 (1,1)	2 (0,1)
Fatigue	254 (7,5)	89 (4,6)
Asthénie	70 (2,1)	15 (0,8)

Classe de système d'organe Terme privilégié	Saxenda® N = 3 384 n (%)	Placebo N = 1 941 n (%)
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	461 (13,6 %)	244 (12,6 %)
Étourdissements	233 (6,9)	97 (5,0)
Dysgueusie	53 (1,6)	15 (0,8)
Examens		
Hausse des taux de lipase	178 (5,3)	43 (2,2)
Hausse des taux d'amylase	47 (1,4)	13 (0,7)
Troubles psychiatriques		
Insomnie**	80 (2,4)	33 (1,7)
Troubles hépatobiliaires		
Cholélithiase	51 (1,5)	10 (0,5)

* Hypoglycémie (d'après les symptômes déclarés par les patients et non confirmée par des mesures de la glycémie) signalée chez des patients non diabétiques de type 2 qui ont été traités par Saxenda® en association avec un régime alimentaire et de l'exercice. Voir de plus amples renseignements à ce sujet ci-après.

** Effet le plus souvent observé au cours des 3 premiers mois de traitement.

Tableau 4 Effets indésirables survenus chez ≥ 3 % des patients pédiatriques traités par Saxenda® et plus fréquemment que chez ceux recevant le placebo dans le cadre d'un essai clinique de 56 semaines

	Saxenda® N = 125 %	Placebo N = 126 %
Nausées	42,4	14,3
Vomissements	34,4	4,0
Diarrhée	22,4	14,3
Hypoglycémie ¹	15,2	4,0
Gastro-entérite	12,8	4,8
Étourdissements	10,4	3,2
Fièvre	8,0	7,1
Gêne abdominale	4,8	0,8
Constipation	4,8	2,4
Dyslipidémie	4,8	3,2
Fatigue	4,8	3,2
Toux	4,0	3,2
Dépression	4,0	2,4
Dyspepsie	4,0	2,4
Douleurs aux membres	4,0	2,4
Douleur au point d'injection	3,2	3,2
Flatulences	3,2	0
Augmentation de la créatine kinase dans le sang	3,2	2,4
Augmentation de la lipase	3,2	0,8
Éruption cutanée	3,2	0

¹ Définie comme une glycémie < 3,9 mmol/L avec des symptômes d'hypoglycémie. Les patients pédiatriques n'étaient pas atteints de diabète de type 2. Consulter le texte ci-dessous pour obtenir plus de renseignements sur l'hypoglycémie.

Cancers

Cancer du sein

Dans les essais cliniques sur Saxenda[®], un cancer du sein confirmé par une évaluation a été signalé chez 17 (0,7 %) des 2 379 femmes sous Saxenda[®] et 3 (0,2 %) des 1 300 femmes sous placebo; il s'agissait d'un cancer infiltrant chez 13 femmes sous Saxenda[®] et 2 sous placebo et d'un carcinome canalaire *in situ* chez 4 femmes sous Saxenda[®] et 1 sous placebo. La majorité des cancers étaient positifs pour les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone. Ces cas étaient trop peu nombreux pour qu'on puisse déterminer s'ils étaient liés à Saxenda[®]. Par ailleurs, les données n'ont pas permis de déterminer si Saxenda[®] a eu un effet sur une néoplasie mammaire préexistante (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Cancer papillaire de la thyroïde

Dans les essais cliniques sur Saxenda[®], un carcinome papillaire de la thyroïde confirmé par une évaluation a été signalé chez 8 (0,2 %) des 3 291 patients traités par Saxenda[®], tandis qu'aucun cas n'a été observé chez les 1 843 patients traités par placebo. Le diamètre le plus grand était inférieur à 1 cm dans 4 cas, et 4 carcinomes ont été diagnostiqués dans des pièces d'exérèse après une thyroïdectomie suscitée par des constatations faites avant le début du traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Néoplasmes colorectaux

Dans les essais cliniques sur Saxenda[®], des néoplasmes colorectaux bénins (surtout des adénomes du côlon) confirmés par une évaluation ont été signalés chez 20 (0,6 %) des 3 291 patients sous Saxenda[®] et 7 (0,4 %) des 1 843 patients sous placebo. Six cas confirmés de carcinome colorectal malin ont été signalés chez 5 patients recevant Saxenda[®] (0,2 %) et chez 1 patient du groupe placebo (0,1 %).

Troubles cardiovasculaires

Hausse de la fréquence cardiaque

(Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)

Tachycardie

Dans les essais cliniques sur Saxenda[®], une tachycardie a été signalée chez 0,6 % des patients recevant Saxenda[®] et 0,1 % de ceux recevant le placebo. La majorité des cas étaient d'une intensité légère ou modérée. Les cas étaient isolés et la majorité a régressé malgré la poursuite du traitement par Saxenda[®].

Dans un essai clinique pédiatrique, des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque au repos de 3 à 7 bpm par rapport aux valeurs initiales ont été observées avec le traitement par Saxenda.

Troubles de la conduction cardiaque

Dans les essais cliniques sur Saxenda[®], 11 (0,3 %) des 3 384 patients sous Saxenda[®], comparativement à aucun des 1 941 patients sous placebo, ont présenté un trouble de la conduction cardiaque, c'est-à-dire un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, un bloc de branche droit ou un bloc de branche gauche (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Allongement de l'intervalle PR

(Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)

Événements cardiovasculaires indésirables majeurs

Les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM), c'est-à-dire les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non mortels et les AVC non mortels, ont été évalués. Dans les essais cliniques, il y a eu 8 ECIM (1,54 événement par 1 000 années-patients) confirmés chez les patients sous Saxenda® et 10 (3,83 événements par 1 000 années-patients) chez les patients sous placebo. Le rapport des risques instantanés avec son intervalle de confiance à 95 % est de 0,42 [0,17; 1,08] pour Saxenda® comparativement au placebo. Vu le faible nombre d'ECIM, ces données doivent être interprétées avec prudence.

Électrophysiologie cardiaque (QTc) chez des sujets sains

L'effet du liraglutide sur la repolarisation cardiaque a été examiné dans le cadre d'une étude sur le QTc. À l'état d'équilibre, le liraglutide administré à des doses quotidiennes allant jusqu'à 1,8 mg n'a pas prolongé le QTc. Chez les sujets en surpoids ou présentant une obésité qui prennent le liraglutide 3,0 mg, l'exposition au liraglutide est comparable à celle qui a été évaluée dans le cadre de l'étude sur le QTc menée chez des sujets sains.

Hypoglycémie chez des patients adultes non diabétiques de type 2

Aucun épisode d'hypoglycémie nécessitant l'aide d'une autre personne n'a été signalé chez les sujets en surpoids ou présentant une obésité des essais cliniques sur Saxenda®, qui n'étaient pas atteints de diabète de type 2. Des épisodes d'hypoglycémie (basés sur les symptômes déclarés par les patients et non confirmés par des mesures de la glycémie) ont été signalés chez 1,6 % des patients sous Saxenda® et 1,1 % de ceux sous placebo. La majorité de ces épisodes étaient légers.

Patients pédiatriques non diabétiques de type 2

Dans le cadre d'un essai clinique de 56 semaines contrôlé par placebo mené auprès de patients pédiatriques non diabétiques de type 2 au cours duquel des glucomètres ont été fournis, 19 (15,2 %) patients sous Saxenda® ont présenté une hypoglycémie avec une glycémie inférieure à 3,9 mmol/L en présence de symptômes comparativement à 5 (4,0 %) patients sous placebo. Quatre (4) événement(s) d'hypoglycémie définis comme une glycémie veineuse inférieure à 3 mmol/L sont survenus chez 2 (1,6 %) des 125 patients traités par Saxenda® et 1 événement est survenu chez 1 (0,8 %) des 126 patients traités par placebo. Aucun épisode d'hypoglycémie grave défini comme nécessitant l'aide d'une autre personne pour administrer activement des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation n'a été signalé dans le groupe de traitement sous Saxenda®.

Hypoglycémie chez des patients adultes diabétiques de type 2

Dans le cadre d'un essai clinique sur Saxenda®, qui regroupait des personnes en surpoids ou présentant une obésité atteintes de diabète de type 2, une hypoglycémie nécessitant l'aide d'une autre personne est survenue chez 3 (0,7 %) des patients sous Saxenda®, mais chez aucun des patients sous placebo. Ces 3 patients prenaient Saxenda® avec une sulfonylurée. Chez les patients prenant également une sulfonylurée, une hypoglycémie caractérisée par une glycémie égale ou inférieure à 3,9 mmol/L et des symptômes consignés s'est produite chez 48 (43,6 %) patients recevant Saxenda® et 15 (27,3 %) patients recevant le placebo. Chez les patients ne prenant pas également une sulfonylurée, une hypoglycémie a été signalée chez 49 (15,7 %) patients sous Saxenda® et 12 (7,6 %) patients sous placebo.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont ceux qui ont été signalés le plus souvent durant le traitement par Saxenda® (67,9 % vs 39,3 % avec le placebo); ils étaient plus souvent sévères (4,8 % vs 1,4 % avec le placebo) et ont mené plus souvent à l'arrêt du traitement (6,2 % vs 0,8 % avec le placebo).

Les nausées étaient l'effet indésirable gastro-intestinal le plus fréquent (39 % et 14 % respectivement des patients traités par Saxenda® et par placebo). Le pourcentage de patients signalant des nausées a diminué au fil du traitement. D'autres effets indésirables courants qui sont survenus plus souvent dans le groupe Saxenda® sont la diarrhée, la constipation, les vomissements, la dyspepsie, les douleurs abdominales, la bouche sèche, la gastrite, le reflux gastro-œsophagien, la flatulence, les éructations et le ballonnement abdominal. La plupart des épisodes de symptômes gastro-intestinaux étaient légers ou modérés et n'ont pas abouti à l'arrêt du traitement. Des rapports ont fait état d'effets indésirables gastro-intestinaux, comme des nausées, des vomissements et des diarrhées, associés à une déplétion volémique et à une insuffisance rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Asthénie, fatigue, malaise, dysgueusie et étourdissements

Des épisodes d'asthénie, de fatigue, de malaise, de dysgueusie et d'étourdissements ont été signalés surtout pendant les 12 premières semaines de traitement par Saxenda® et souvent en association avec des effets gastro-intestinaux, tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées. La majorité de ces épisodes étaient légers ou modérés, passagers et n'ont pas mené à l'arrêt du traitement.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Pancréatite aiguë

(Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)

Cholécystopathie aiguë

(Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)

Immunogénicité

Des anticorps anti-liraglutide peuvent apparaître chez les patients traités par Saxenda®. Des anticorps anti-liraglutide ont été décelés chez 42 (2,8 %) des 1 505 patients sous Saxenda® ayant une évaluation après le début du traitement. Des anticorps ayant un effet neutralisant sur le liraglutide ont été décelés lors d'une analyse *in vitro* chez 18 (1,2 %) des 1 505 patients recevant Saxenda®. La présence d'anticorps peut être associée à une incidence plus élevée de réactions au point d'injection et à des rapports d'hypoglycémie. Pendant les essais cliniques, ces épisodes étaient habituellement considérés comme légers et ont régressé malgré la poursuite du traitement.

La détection de la formation d'anticorps dépend beaucoup de la sensibilité et de la spécificité de l'épreuve. Par ailleurs, l'incidence observée de présence d'anticorps (neutralisants ou non) dans une épreuve peut être influencée par plusieurs facteurs, comme la méthode de détection, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. C'est pourquoi l'incidence des anticorps dirigés contre Saxenda® ne peut pas être comparée directement à celle des anticorps dirigés contre un autre produit.

Lors d'un essai clinique mené chez des patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans (voir 14 ESSAIS CLINIQUES), des anticorps anti-liraglutide ont été décelés chez 14 (12 %) des 117 patients sous Saxenda® ayant une évaluation après le début du traitement; 5 (4,3 %) patients présentaient des anticorps persistants définis par plus de 2 visites avec présence d'anticorps à au moins 16 semaines d'intervalle. Deux patients (1,7 %) ont présenté des anticorps tout au long de la période de suivi; 1 patient (1,0 %) avait des anticorps avec réactivité croisée au GLP-1 natif. Aucun patient n'avait d'anticorps neutralisants.

Réactions allergiques

Dans les essais cliniques sur Saxenda[®], des épisodes d'un ensemble de réactions allergiques sont survenus chez 2,0 % des patients recevant Saxenda[®] et 2,4 % de ceux recevant le placebo. Une urticaire a été observée chez 0,7 % des patients sous Saxenda[®] et 0,5 % des patients sous placebo. Des cas peu nombreux de réactions anaphylactiques accompagnées de symptômes tels que l'hypotension, des palpitations, la dyspnée et l'œdème ont été signalés depuis la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques pourraient mettre la vie en danger.

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection ont été signalées chez des patients traités par Saxenda[®]. Ces réactions étaient habituellement légères et passagères, et la majorité ont disparu malgré la poursuite du traitement.

Anomalies dans les résultats de laboratoire

Enzymes hépatiques

Des taux d'alanine aminotransférase (ALT) égaux ou supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observés chez 5 (0,15 %) patients sous Saxenda[®] (dont deux présentaient des taux supérieurs à 20 et 40 fois la LSN) comparativement à 1 (0,05 %) patient sous placebo durant les essais cliniques sur Saxenda[®]. Étant donné que les autres causes d'élévation de l'ALT et de l'aspartate aminotransférase (AST) n'ont pas été évaluées dans la plupart des cas, la relation entre cette élévation et Saxenda[®] n'est pas claire. Certaines élévations de l'ALT et de l'AST étaient associées à des facteurs de confusion (comme des calculs biliaires).

Calcitonine sérique

La calcitonine, un marqueur biologique du carcinome médullaire de la thyroïde, a été mesurée tout au long du programme de développement clinique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Plus de sujets sous Saxenda[®] que de sujets sous placebo ont présenté des taux élevés de calcitonine durant le traitement. La proportion de patients qui avaient un taux de calcitonine supérieur ou égal à 2 fois la LSN à la fin de l'étude était de 1,2 % dans le groupe Saxenda[®] et de 0,6 % dans le groupe placebo. Des taux de calcitonine supérieurs à 20 ng/L à la fin de l'étude ont été constatés chez 0,5 % des patients recevant Saxenda[®] et 0,2 % de ceux recevant le placebo; parmi les patients dont le taux sérique de calcitonine était inférieur à 20 ng/L avant le traitement, aucun ne présentait un taux supérieur à 50 ng/L à la fin de l'étude.

Lipase et amylase

La lipase et l'amylase ont été dosées dans le sérum pendant les essais cliniques. Au total, 2,1 % des patients sous Saxenda[®] et 1,0 % des patients sous placebo ont présenté une lipasémie supérieure ou égale à 3 fois la LSN à un moment quelconque de l'étude.

De même, 0,1 % des patients sous Saxenda[®] et 0,1 % des patients sous placebo ont présenté une amylasémie supérieure ou égale à 3 fois la LSN à un moment quelconque de l'étude.

Les élévations de la lipasémie et de l'amylasémie qui ont été constatées durant le programme d'essais cliniques ne traduisaient pas une pancréatite. Leur pertinence clinique est inconnue.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Dans un essai clinique mené chez des patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans atteints d'obésité, 125 patients ont été exposés à Saxenda® pendant 56 semaines.

Dans l'ensemble, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables survenus chez les patients pédiatriques obèses étaient comparables à ceux observés chez les adultes. Les vomissements sont survenus à une fréquence 2 fois plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes.

Dans le cadre de l'essai clinique pédiatrique, le suicide d'un patient sous Saxenda® a été signalé, un patient sous Saxenda® a présenté une pancréatite, un plus grand nombre d'épisodes d'hypoglycémie confirmés par l'autosurveillance de la glycémie ont été observés chez des patients sous Saxenda® comparativement au placebo, et des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque au repos de 3 à 7 bpm par rapport aux valeurs initiales ont été observées chez les patients sous Saxenda® (voir Mises en garde et précautions).

Aucun effet sur la croissance ou le développement pubertaire n'a été observé.

8.3 Effets indésirables peu courants (< 1 %) observés au cours des essais cliniques

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles généraux et troubles au point d'injection : malaise

Troubles hépatobiliaires : cholécystite

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du liraglutide. Comme ces événements ont été signalés de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Les événements indésirables signalés ci-dessous ne modifient pas le profil d'innocuité de Saxenda®.

- Déshydratation résultant de nausées, de vomissements et d'une diarrhée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- Augmentation de la créatinine sérique, insuffisance rénale aiguë ou aggravation de l'insuffisance rénale chronique, nécessitant parfois une hémodialyse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- Œdème de Quincke et réactions anaphylactiques (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT);
- Réactions allergiques : éruption cutanée et prurit;
- Pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique et nécrosante, parfois mortelle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);

- Carcinome médullaire de la thyroïde (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- Troubles hépatobiliaires : élévations des taux d'enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, cholestase, hépatite (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES);
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : amyloïdose cutanée (voir RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT).
- Gastro-intestinaux : vidange gastrique ralentie, obstruction intestinale et iléus

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été démontrée avec Saxenda®.

9.2 Interactions médicament-médicament

Évaluation in vitro des interactions médicament-médicament

Le liraglutide est très peu susceptible de causer des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament liées au cytochrome P450 ou à la fixation aux protéines plasmatiques.

Évaluation in vivo des interactions médicament-médicament

Des études d'interaction médicament-médicament ont été effectuées avec l'administration quotidienne de 1,8 mg de liraglutide à l'état d'équilibre. L'effet du liraglutide sur la vitesse de vidange gastrique (d'après l'ASC_{0-5h} de l'acétaminophène) était équivalent pour les doses de 1,8 mg et de 3,0 mg. L'administration des médicaments provoquant l'interaction était faite de manière à ce que la C_{max} du liraglutide (8 à 12 h) coïncide avec le pic d'absorption des médicaments coadministrés.

Médicaments oraux : le liraglutide ralentit la vidange gastrique, ce qui est susceptible de modifier l'absorption de médicaments oraux coadministrés; l'administration d'un médicament oral avec Saxenda® impose la prudence.

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 5 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Liraglutide	Source de Preuve	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	EC	Le liraglutide n'a pas changé l'exposition globale (ASC) à l'acétaminophène administré à raison d'une dose unique de 1 000 mg 8 heures après la dose de liraglutide à l'état d'équilibre. La C _{max} d'acétaminophène a diminué de 31 % et le T _{max} médian a accusé un retard allant jusqu'à 15 minutes.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétaminophène.

Atorvastatine	EC	Le liraglutide n'a pas changé l'exposition globale (ASC) à l'atorvastatine administrée à raison d'une dose unique de 40 mg 5 heures après la dose de liraglutide à l'état d'équilibre. Le liraglutide a réduit de 38 % la C_{max} d'atorvastatine et prolongé son T_{max} médian, qui est passé de 1 à 3 h.	Aucun ajustement posologique de l'atorvastatine n'est nécessaire lorsqu'elle est administrée avec le liraglutide.
Griséofulvine	EC	Le liraglutide (à l'état d'équilibre) n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à la griséofulvine administrée en concomitance à raison d'une dose unique de 500 mg. La C_{max} de la griséofulvine a augmenté de 37 %, tandis que le T_{max} médian n'a pas changé.	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de griséofulvine et d'autres composés à faible solubilité et à perméabilité élevée.
Digoxine	EC	Une dose unique de 1 mg de digoxine a été administrée 7 heures après la dose de liraglutide à l'état d'équilibre. L'administration concomitante du liraglutide a réduit de 16 % l'ASC de la digoxine et de 31 % sa C_{max} . La médiane du temps nécessaire pour atteindre la C_{max} de digoxine (T_{max}) a été prolongée, passant de 1 h à 1,5 h.	D'après ces résultats, aucun ajustement posologique de la digoxine n'est nécessaire.
Lisinopril	EC	Une dose unique de 20 mg de lisinopril a été administrée 5 minutes après la dose de liraglutide à l'état d'équilibre. La coadministration du liraglutide a réduit de 15 % l'ASC du lisinopril et de 27 % sa C_{max} . La prise de liraglutide a prolongé le T_{max} médian du lisinopril, qui est passé de 6 h à 8 h.	D'après ces résultats, aucun ajustement posologique du lisinopril n'est nécessaire.
Contraceptifs oraux	EC	Une dose unique d'un contraceptif oral contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel a été administrée à des sujets non à jeun, 7 heures après la dose de liraglutide à l'état d'équilibre. Le liraglutide a fait baisser de 12 % et 13 % respectivement la C_{max} d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel. Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition générale (ASC) à l'éthinylestradiol. Il a augmenté de 18 % l'ASC _{0-∞} du lévonorgestrel. Il a retardé de 1,5 h le T_{max} de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.	On s'attend donc à ce qu'il n'y ait aucune incidence sur l'effet contraceptif lors de l'administration concomitante de Saxenda®.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine	T	Aucune étude sur l'interaction avec ces substances n'a été effectuée. Une interaction cliniquement pertinente avec des substances actives peu solubles ou dont l'index thérapeutique est étroit, comme la warfarine, ne peut être exclue.	Au début du traitement par le liraglutide, il est recommandé de surveiller plus fréquemment le RNI (rapport normalisé international) chez les patients qui prennent de la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.
En association avec de l'insuline	EC	Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le liraglutide et l'insuline détémir quand on a injecté séparément par voie sous-cutanée une seule dose d'insuline détémir (0,5 unité/kg) et 1,8 mg de liraglutide (à l'état d'équilibre) à des patients diabétiques de type 2.	Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée.

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

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque

Saxenda[®] augmente la fréquence cardiaque. L'effet sur la fréquence cardiaque de la coadministration de Saxenda[®] avec un autre médicament qui augmente la fréquence cardiaque (comme un sympathomimétique) n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur des interactions médicament-médicament. La coadministration de Saxenda[®] avec un tel médicament exige donc la prudence.

Médicaments qui allongent l'intervalle PR

Saxenda[®] allonge l'intervalle PR. L'effet sur l'intervalle PR de la coadministration de Saxenda[®] avec un autre médicament qui allonge l'intervalle PR (comme un inhibiteur calcique, un bêta-bloquant, un glucoside digitalique ou un inhibiteur de la protéase du VIH) n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur des interactions médicament-médicament. La coadministration de Saxenda[®] avec un tel médicament exige donc la prudence.

9.3 Interactions médicament-aliment

Il n'existe aucune interaction connue avec un aliment.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue avec un test de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Le liraglutide est un agoniste acylé du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) humain, dont la séquence d'acides aminés présente 97 % d'homologie avec le GLP-1 (7-37) humain endogène. En s'y fixant, le liraglutide active le récepteur du GLP-1, un récepteur membranaire dont le couplage à la protéine G stimulatrice (Gs) active l'adénylcyclase.

Le GLP-1 est une hormone qui régule l'appétit et l'apport alimentaire, et son récepteur est présent dans plusieurs régions du cerveau qui interviennent dans la régulation de l'appétit.

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur l'appétit, l'apport alimentaire et les dépenses énergétiques, la vidange gastrique ainsi que les glycémies à jeun et postprandiale chez les patients non diabétiques présentant une obésité

Un essai de pharmacologie clinique de cinq semaines a été réalisé auprès de 49 patients non diabétiques présentant une obésité (IMC de 30-40 kg/m²) pour étudier les effets pharmacodynamiques du liraglutide.

Appétit, apport alimentaire et dépenses énergétiques

L'effet amaigrissant du liraglutide résulterait d'une diminution de l'appétit et de l'apport alimentaire. Les sensations liées à l'appétit ont été évaluées avant et jusqu'à cinq heures après un repas du matin standardisé, et l'apport alimentaire a été évalué durant le repas suivant, servi *ad libitum*. Comparativement au placebo, Saxenda® a augmenté les scores postprandiaux de satiété et de plénitude, diminué les scores de faim et de consommation alimentaire prévue, et réduit l'apport alimentaire *ad libitum*. Une évaluation en chambre calorimétrique n'a pas permis d'observer une augmentation des dépenses énergétiques de 24 heures qui serait liée au traitement.

Vidange gastrique

Saxenda® a ralenti légèrement la vidange gastrique durant l'heure suivant le repas (l'ASC_{0-1h} de l'acétaminophène étant réduite de 23 % par rapport au placebo) et, par conséquent, a retardé l'apparition du glucose postprandial dans la circulation.

Taux de glucose, d'insuline et de glucagon à jeun et après un repas

Comparativement au placebo, Saxenda® a réduit la glycémie à jeun et les élévations postprandiales de la glycémie pendant l'heure suivant le repas, et réduit l'ASC_{0-300min} des élévations glycémiques. Par ailleurs, comparativement au placebo, Saxenda® a réduit les différences entre les taux de glucagon (dASC_{0-300min}) et d'insuline (dASC_{0-60min}) mesurés après le repas.

Concentrations de glucose et d'insuline à jeun et différentielles chez les patients qui étaient en surpoids ou qui présentaient une obésité

Les glycémies et insulínémies à jeun et différentielles ont également été évaluées durant une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g), avant et après 56 semaines de traitement dans le cadre de l'étude 1 (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). Comparativement au placebo, Saxenda® a diminué les glycémies à jeun et différentielles.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : l'absorption du liraglutide après son injection sous-cutanée était lente, puisque la concentration atteignait son maximum après 11 heures environ. La concentration moyenne de liraglutide à l'état d'équilibre ($ASC_{T/24}$) a atteint à peu près 31 nmol/L chez des sujets présentant une obésité (IMC de 30-40 kg/m²) après l'administration de Saxenda®. L'exposition au liraglutide a augmenté proportionnellement à la dose dans l'éventail des doses de 0,6 à 3,0 mg. La biodisponibilité absolue d'une dose unique de 5 µg/kg de liraglutide administrée par voie sous-cutanée est d'environ 55 % chez des sujets sains.

Distribution : le volume apparent de distribution moyen après l'injection sous-cutanée de 3,0 mg de liraglutide est de 20 à 25 l (pour une personne de 100 kg environ). Le liraglutide se lie dans une très grande mesure (> 98 %) aux protéines plasmatiques.

Métabolisme : dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [³H]-liraglutide (0,75 mg) à des sujets en bonne santé, le principal composant trouvé dans le plasma était le liraglutide intact. Deux métabolites mineurs ont été décelés dans le plasma ($\leq 9\%$ et $\leq 5\%$ de la radioactivité totale dans le plasma). Le liraglutide est métabolisé de manière endogène, comme les grosses protéines dans l'organisme, sans qu'un organe particulier serve de voie majeure d'élimination.

Élimination : après l'administration d'une dose de [³H]-liraglutide (0,75 mg), du liraglutide intact n'a pas été décelé dans l'urine et les fèces. Seule une faible partie de la radioactivité administrée a été excrétée sous forme de métabolites du liraglutide dans l'urine et les fèces, soit respectivement 6 % et 5 %. La majeure partie de la radioactivité décelée dans l'urine et les fèces a été excrétée durant les 6 à 8 premiers jours. Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 3,0 mg de liraglutide, la clairance apparente moyenne est d'environ 0,9 à 1,4 l/h et la demi-vie d'élimination est d'environ 13 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : la pharmacocinétique du liraglutide a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population basée sur des ensembles de données comprenant 134 patients pédiatriques atteints d'obésité (poids corporel de 62 à 178 kg) âgés de 12 ans à moins de 18 ans. L'exposition au liraglutide chez les patients pédiatriques (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) était semblable à celle observée chez les adultes atteints d'obésité.

Personnes âgées : l'âge n'a pas influencé les propriétés pharmacocinétiques du liraglutide d'après une étude pharmacocinétique (1 mg) menée chez des sujets sains âgés (65 à 83 ans). Une analyse de pharmacocinétique de population (3,0 mg de liraglutide), qui a été effectuée sur les données de patients qui étaient en surpoids ou qui présentaient une obésité, âgés de 18 à 82 ans, n'a pas mis en évidence un effet attribuable à l'âge (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

Sexe : d'après les analyses actuelles de pharmacocinétique de population (3,0 mg de liraglutide) effectuées sur les données de patients qui étaient en surpoids ou qui présentaient une obésité, la clairance de Saxenda® ajustée selon le poids serait plus faible de 24 % chez les femmes par rapport aux hommes. Selon l'analyse actuelle des données sur la réponse à l'exposition, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Origine ethnique : une analyse de pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence un effet attribuable à la race ou au groupe ethnique sur les propriétés pharmacocinétiques du liraglutide 3,0 mg dans une population comprenant des patients qui étaient en surpoids ou qui présentaient une obésité, d'origine caucasienne, noire, asiatique, hispanique ou non hispanique.

Insuffisance hépatique : chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, l'exposition au liraglutide était diminuée. Après l'administration d'une dose unique (0,75 mg), l'ASC chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (score de 5 à 6 sur l'échelle de Child-Pugh), modérée ou grave (score > 9 sur l'échelle de Child-Pugh) était en moyenne diminuée de 23 %, 13 % et 44 % respectivement, par rapport à celle des sujets en bonne santé.

Insuffisance rénale : chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, l'exposition au liraglutide était diminuée. Après l'administration d'une dose unique (0,75 mg), l'ASC chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 50 à 80 mL/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 50 mL/min), grave (Cl_{cr} inférieure à 30 mL/min) ou au stade terminal (dialyse nécessaire) était en moyenne diminuée de 33 %, 14 %, 27 % et 26 % respectivement, par comparaison avec celle des sujets en bonne santé.

Poids corporel : plus le poids initial est élevé, plus l'exposition au liraglutide diminue. Cependant, au cours des essais cliniques, la dose quotidienne de 3,0 mg de liraglutide a permis d'obtenir une exposition générale adéquate chez les sujets dont le poids variait de 60 à 234 kg et dont la réponse à l'exposition a été évaluée. L'exposition au liraglutide n'a pas été étudiée chez des patients pesant plus de 234 kg.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

Après la première injection, le stylo Saxenda® peut être conservé pendant 30 jours à température ambiante (pas au-dessus de 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Quand le stylo Saxenda® n'est pas utilisé, le capuchon du stylo doit être en place pour protéger le médicament de la lumière. Saxenda® doit être protégé de la chaleur excessive et de la lumière du soleil. Enlever l'aiguille après chaque injection, puis ranger le stylo Saxenda® sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure prévient la contamination, les infections et les fuites. Elle assure aussi l'exactitude de la dose.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

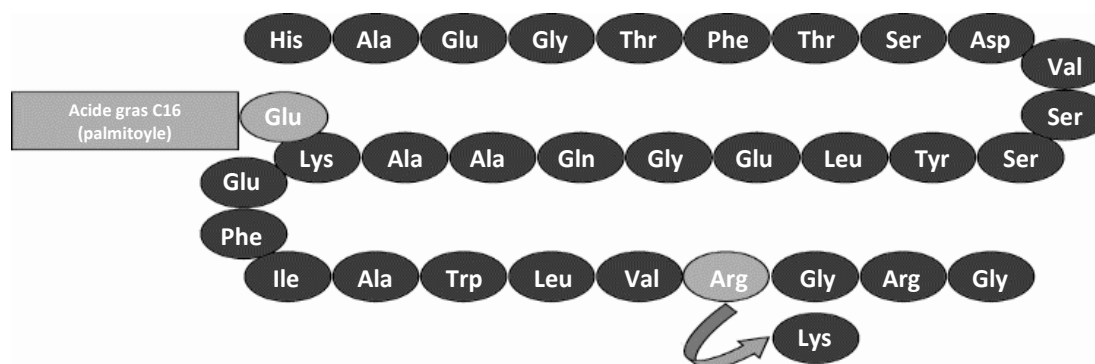
Substance pharmaceutique

Nom propre : Saxenda®

Nom chimique : liraglutide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₇₂H₂₆₅N₄₃O₅₁ et 3 751,2 daltons

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : chaque millilitre de solution Saxenda® contient 6 mg de liraglutide. Chaque stylo prérempli contient 3 mL de solution Saxenda® (soit 18 mg de liraglutide anhydre sans sel) et les ingrédients inactifs suivants : de l'eau pour injection, 5,5 mg de phénol, 1,42 mg de phosphate disodique dihydraté et 14 mg de propylène glycol.

Caractéristiques du produit

Saxenda® (liraglutide injection) est une solution claire et incolore.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

L'innocuité et l'efficacité de Saxenda® chez les adultes comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids à long terme ont été étudiées dans trois essais de 56 semaines contrôlés par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire (Tableau 6). Dans tous les cas, la dose quotidienne de Saxenda® a été portée graduellement à 3 mg sur une période de 4 semaines. Tous les patients ont reçu des directives sur un régime hypocalorique (déficit d'environ 500 kcal par jour) et des conseils sur l'exercice (augmentation recommandée d'au moins 150 minutes d'activité physique par semaine), et ces programmes d'alimentation et d'exercice ont commencé au moment de la première dose du médicament à l'étude ou du placebo et ont continué tout au long de l'étude.

L'efficacité et l'innocuité de Saxenda® chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo, à répartition

aléatoire et à double insu de 56 semaines (Tableau 6) suivi d'une période de 26 semaines sans prise du médicament à l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Saxenda® ou le placebo une fois par jour. Tous les sujets ont reçu des conseils en matière d'alimentation saine et d'activité physique pour perdre du poids. Un programme structuré leur a également été prescrit entre le début de la période de pré-inclusion de 12 semaines et la fin de la période de suivi de 26 semaines. Le traitement par Saxenda® a été instauré à une dose de 0,6 mg par jour pendant une semaine et a augmenté par paliers hebdomadaires de 0,6 mg jusqu'à la dose de 3,0 mg de Saxenda® (dose de liraglutide la plus élevée permise) ou la dose maximale tolérée. La dose de Saxenda® a été portée graduellement à 3 mg sur une période de 4 à 8 semaines en fonction de la tolérabilité établie par le chercheur. L'augmentation de la dose du produit à l'essai n'était pas permise si le sujet présentait une glycémie veineuse autosurveillée < 3,1 mmol/L ou < 3,9 mmol/L en présence de symptômes d'hypoglycémie pendant la semaine précédant ou pendant les visites d'augmentation de la dose. La proportion de patients ayant atteint la dose de 3 mg était de 82,4 %; chez 8,8 % des patients, la dose maximale tolérée était de 2,4 mg.

Tableau 6 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur Saxenda®

N° d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (Tranche)	Sexe	Race
1	Essai multicentrique, contrôlé par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire	Saxenda® 3,0 mg une fois par jour ou le placebo	3 731	45 ans (18-78)	78 % de femmes 22 % d'hommes	85 % de caucasiens 10 % d'Afro-américains 5 % d'autres races
		Saxenda® a été administré par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant 56 ou 160 semaines	<u>160 sem.</u> 2 254	<u>160 sem.</u> 48 ans (18-78)	<u>160 sem.</u> 76 % de femmes 24 % d'hommes	<u>160 sem.</u> 85 % de caucasiens 10 % d'Afro-américains 9 % d'autres races
2	Essai multicentrique, contrôlé par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire	Saxenda® 3,0 mg une fois par jour ou le placebo en plus du traitement antidiabétique en cours Saxenda® a été administré par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant 56 semaines	635	55 ans (18-82)	50 % de femmes 50 % d'hommes	83 % de caucasiens 12 % d'Afro-américains 5 % d'autres races

N° d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (Tranche)	Sexe	Race
3	Essai multicentrique, contrôlé par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire	Saxenda® 3,0 mg une fois par jour ou le placebo Saxenda® a été administré par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant 56 semaines	422	46 ans (18-73)	81 % de femmes 19 % d'hommes	84 % de caucasiens 13 % d'Afro-américains 3 % d'autres races
4	Essai multicentrique, contrôlé par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire	Saxenda® 3,0 mg une fois par jour ou le placebo Saxenda® a été administré par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant 56 semaines	251	14,5 ans (12-17)	59,4 % de femmes 40,6 % d'hommes	87,6 % de caucasiens 8 % d'Afro-américains 4,4 % d'autres races

L'étude 1 a porté sur 3 731 sujets atteints d'obésité (IMC égal ou supérieur à 30 kg/m²) ou en surpoids (IMC de 27 à 29,9 kg/m²) et d'au moins une maladie liée au poids, comme une hypertension ou une dyslipidémie traitée ou non. Les patients atteints de diabète de type 2 étaient exclus. Les sujets ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Saxenda® ou le placebo pendant 56 ou 160 semaines (comprenant une période de suivi sans traitement de 12 semaines) selon les résultats anormaux aux mesures glycémiques (p. ex. intolérance au glucose ou anomalie de la glycémie à jeun) lors de la sélection.

Durant la période de 56 semaines de l'essai, le poids corporel initial moyen était de 106,3 kg et l'IMC moyen était de 38,3 kg/m². Pendant la période de 160 semaines, le poids corporel initial moyen était de 107,6 kg et l'IMC moyen était de 38,8 kg/m². La plupart des sujets présentaient une obésité (97 %) et 47 % étaient atteints d'une hypertension ou d'une dyslipidémie traitée ou non. Durant la période de 56 semaines de l'essai, environ 11 % étaient d'origine hispanique ou latine; pendant la période de 160 semaines, environ 9 % étaient d'origine hispanique ou latine.

L'étude 2 a réuni des patients diabétiques de type 2 qui étaient obèses ou en surpoids (selon les définitions ci-dessus). Les patients devaient présenter un taux d'HbA_{1c} de 7 à 10 % et suivre un traitement par la metformine, une sulfonylurée ou une glitazone en monothérapie ou en association. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Saxenda® ou le placebo en plus de leur traitement antidiabétique en cours. La plupart des sujets présentaient une obésité (86 %) et 86 % étaient atteints d'une hypertension ou d'une dyslipidémie traitée ou non. Environ 10 % étaient d'origine hispanique ou latine.

L'étude 3 a regroupé des sujets atteints d'obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m²) ou en surpoids (IMC de 27 à 29,9 kg/m²) et d'au moins une maladie liée au poids, comme une hypertension ou une dyslipidémie traitée ou non. Les patients atteints de diabète de type 2 étaient exclus. Tous les patients recrutés ont été traités d'abord avec un régime hypocalorique (apport énergétique total de 1 200 à 1 400 kcal/jour) pendant une période de pré-inclusion de 12 semaines au maximum. Les patients qui ont perdu au moins 5 % de leur poids initial en 4 à 12 semaines de pré-inclusion ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Saxenda® ou le placebo pendant 56 semaines. La plupart des sujets présentaient une obésité (98 %) et 45 % étaient atteints d'une hypertension ou d'une dyslipidémie traitée ou non. Environ 7 % étaient d'origine hispanique ou latine.

L'étude 4 a regroupé 251 patients pédiatriques ayant atteint la puberté, âgés de 12 ans à moins de 18 ans et présentant une obésité, c'est-à-dire un IMC correspondant à ≥ 30 kg/m² pour les adultes selon les seuils internationaux (voir INDICATIONS, Enfants) et \geq au 95^e percentile pour l'âge et le sexe (pour le diagnostic d'obésité). Les patients atteints de diabète de type 2 ont été exclus. La randomisation était stratifiée en fonction du développement pubertaire (classification de Tanner) et du statut glycémique. L'essai comprenait une période de pré-inclusion de 12 semaines suivie d'une période de traitement à double insu de 56 semaines et d'une période de suivi de 26 semaines sans traitement par le médicament à l'étude. Les sujets ont reçu des conseils sur l'alimentation saine et l'activité physique tout au long de l'essai (dès le début de la période de pré-inclusion). L'âge moyen était de 14,5 ans; 40,6 % étaient de sexe masculin; 87,6 % étaient de race blanche, 0,8 % étaient d'origine asiatique, 8 % étaient de race noire ou afro-américaine et 22,3 % étaient d'origine hispanique ou latine. Le poids corporel initial moyen était de 100,8 kg, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 35,6 kg/m² et l'écart-type (ET) moyen pour l'IMC était de 3,2. Les proportions de patients qui ont cessé de prendre le médicament à l'étude étaient de 19,2 % dans le groupe traité par Saxenda® et de 20,6 % dans le groupe traité par placebo; 10,4 % des patients traités par Saxenda® ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable comparativement à aucun patient traité par placebo.

14.2 Résultats des études

Pour les études 1 et 2, les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le pourcentage de changement moyen du poids corporel et les pourcentages de patients qui ont perdu au moins 5 % ou 10 % de leur poids entre le début de l'étude et la semaine 56. Pour l'étude 3, les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le pourcentage de changement moyen du poids corporel entre la randomisation et la semaine 56, le pourcentage de patients qui n'ont pas pris plus de 0,5 % de leur poids entre la randomisation (à la fin de la période de pré-inclusion) et la semaine 56, et le pourcentage de patients qui ont perdu au moins 5 % de leur poids entre la randomisation et la semaine 56. Vu qu'une perte de poids d'au moins 5 % du poids à jeun par des modifications du mode de vie durant la période de pré-inclusion de 4 à 12 semaines était une condition d'admissibilité à la randomisation et à la participation à la période de traitement subséquente, les résultats de cette étude ne reflètent pas nécessairement ceux auxquels on peut s'attendre dans la population générale.

Le Tableau 7 présente les résultats observés pour le changement du poids dans les trois études. Après 56 semaines de traitement, Saxenda® produisait une réduction statistiquement significative du poids comparativement au placebo. Des proportions significativement plus élevées de patients sous Saxenda® que de patients sous placebo ont perdu au moins 5 % ou 10 % de leur poids. Dans l'étude 3, un nombre significativement plus important (d'un point de vue statistique) de patients sous Saxenda® que de patients sous placebo n'ont pas pris plus de 0,5 % de leur poids entre la randomisation et la semaine 56.

Tableau 7 Changements du poids observés à la semaine 56 pour les études 1, 2 et 3

	Étude 1 (obésité ou surpoids plus comorbidité)		Étude 2 (diabète de type 2 plus obésité ou surpoids)		Étude 3 (obésité ou surpoids plus comorbidité, après une perte de poids d'au moins 5 % sous régime alimentaire)	
	Saxenda® N = 2 437	Placebo N = 1 225	Saxenda® N = 412	Placebo N = 211	Saxenda® N = 207	Placebo N = 206
Poids						
Poids initial moyen (kg) (écart-type)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)
Pourcentage de changement moyen par rapport à la valeur initiale (moyenne estimée par la méthode des moindres carrés)	-8,0	-2,6	-5,9	-2,0	-6,3	-0,2
Différence moyenne par rapport au placebo (moyenne estimée par la méthode des moindres carrés) (IC à 95 %)	-5,4* (-5,8; -5,0)		-4,0* (-4,8; -3,1)		-6,1* (-7,5; -4,6)	
% de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids	63,5 %	26,6 %	49,8 %	13,5 %	50,7 %	21,3 %
Rapport de cotes moyen par rapport au placebo (moyenne estimée par la méthode des moindres carrés) (IC à 95 %)	4,8* (4,1; 5,6)		6,4* (4,1; 10,0)		3,8* (2,4; 6,0)	
% de patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids	32,8 %	10,1 %	22,9 %	4,2 %	27,4 %	6,8 %
Rapport de cotes moyen par rapport au placebo (moyenne estimée par la méthode des moindres carrés) (IC à 95 %)	4,3* (3,5; 5,3)		6,8* (3,4; 13,8)		5,1 (2,7; 9,7)†	
% moyen de patients qui ont maintenu la perte de poids survenue pendant la pré-inclusion (moyenne estimée par la méthode des moindres carrés)‡					81,4 %	48,9 %
Rapport des cotes moyen par rapport au placebo (moyenne estimée par la méthode des moindres carrés) pour le maintien de la perte du poids survenue pendant la pré-inclusion					4,8 (3,0; 7,7)*	

IC = intervalle de confiance.

* p < 0,0001 par rapport au placebo. L'erreur de type 1 a été prise en compte pour les trois critères d'évaluation.

† Une signification statistique n'est pas attribuée à ce résultat parce qu'il n'était pas pris en considération dans l'analyse confirmatoire.

‡ Ce critère était défini comme suit : une reprise de poids ≤ 0,5 % après le début du traitement par Saxenda®. Le nombre (la proportion) de patients qui ont des données manquantes à la semaine 56 dans le groupe Saxenda®/placebo et qui sont pris en compte dans les analyses avec les dernières valeurs observées sont 624 (26 %)/401 (33 %) pour l'étude 1, 93 (23 %)/94 (45 %) pour l'étude 2 et 51 (25 %)/62 (30 %) pour l'étude 3. Cette analyse porte sur tous les sujets randomisés dont le poids a été mesuré au départ. Toutes les données pondérales disponibles pour la période de traitement de 56 semaines sont incluses dans l'analyse. Les données manquantes ont été remplacées par la dernière observation disponible; d'autres méthodes de remplacement ont donné des effets thérapeutiques estimatifs similaires ou plus petits.

Dans le cadre de l'étude 1, 2 254 patients ayant des résultats anormaux aux mesures glycémiques lors de la randomisation ont été inscrits à la phase de 160 semaines. Parmi ces patients, 50 % (1 126/2 254) ont abandonné l'essai : 47 % dans le groupe Saxenda® par rapport à 55 % dans le groupe placebo. Les proportions de patients qui ont abandonné l'essai en raison d'un effet indésirable étaient de 13 % et de 6 % chez les patients sous Saxenda® et les patients sous placebo, respectivement. Le Tableau 8 présente les changements du poids observés à la

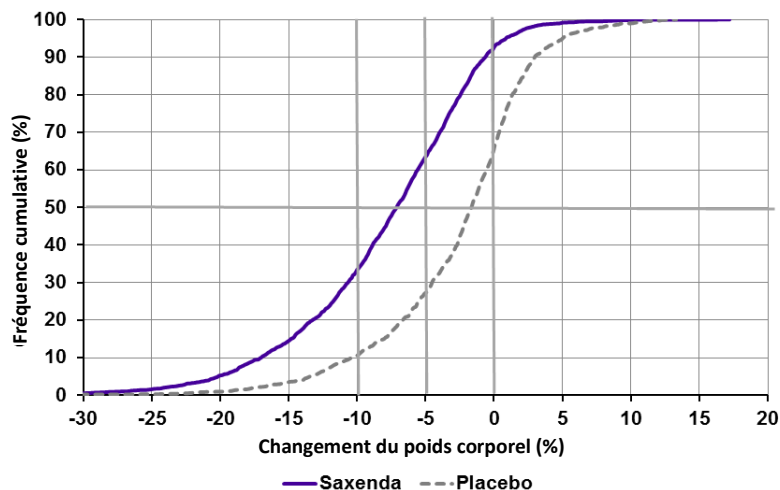
semaine 160 chez un sous-groupe de patients ayant des résultats anormaux aux mesures glycémiques lors de la randomisation.

Tableau 8 Changements du poids observés à la semaine 160 dans l'étude 1 (sous-groupe de patients ayant des résultats anormaux aux mesures glycémiques lors de la randomisation)

	Saxenda® N = 1 472	Placebo N = 738
Poids		
Poids initial moyen (écart-type) (kg)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)
Pourcentage de changement par rapport à la valeur initiale (moyenne estimée par la méthode des moindres carrés)	-6,2	-1,8
Différence par rapport au placebo (moyenne estimée par la méthode des moindres carrés)	-4,3	
Nombre (%) de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids	424 (28,8 %)	102 (13,8 %)
Nombre (%) de patients ayant perdu plus de 10 % de leur poids	234 (15,9 %)	49 (6,6 %)
Nombre (%) de patients dont le poids a été mesuré à la semaine 160	747 (50 %)	322 (43 %)

Cette analyse porte sur tous les sujets randomisés dont le poids a été mesuré au départ. Toutes les données pondérales disponibles pour la période de traitement de 160 semaines sont incluses dans l'analyse. Lorsqu'on a calculé le pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale, on a imputé les données manquantes en utilisant la méthode de remplacement des données manquantes par la dernière observation disponible. Au moment de déduire le nombre (%) de patients ayant perdu au moins 5 % ou plus de 10 % de leur poids, on a supposé que les patients ayant des données manquantes à la semaine 160 n'avaient pas répondu au traitement.

La distribution de la fréquence cumulative de variation pondérale entre le début de l'étude et la semaine 56 est présentée dans la Figure 1 pour les études 1 et 2. Une façon d'interpréter cette figure est de choisir un changement pondéral d'intérêt sur l'axe horizontal et de voir la proportion correspondante de patients (axe vertical) de chaque groupe de traitement qui a présenté au moins ce degré de perte de poids. Par exemple, la ligne verticale correspondant à un changement de -10 % dans l'étude 1 intersecte les courbes de Saxenda® et du placebo à environ 33 % et 10 % respectivement, ce qui correspond aux valeurs indiquées dans le Tableau 7.



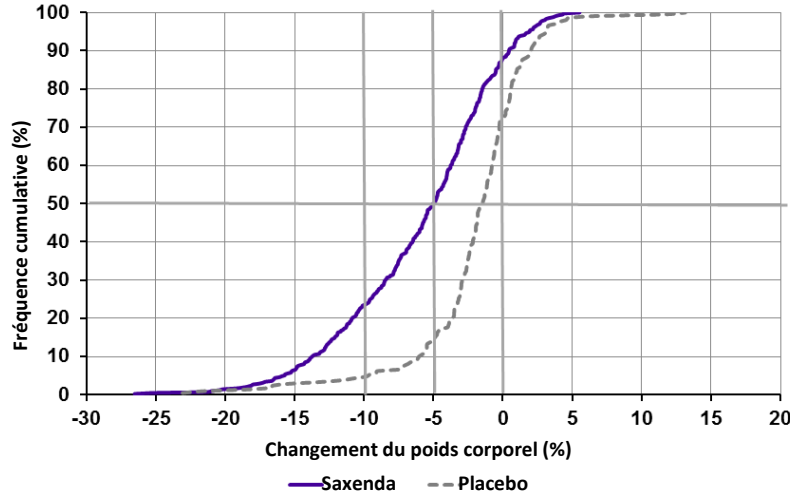


Figure 1. Changement du poids corporel (%) entre le début de l'étude et la semaine 56 (étude 1 en haut et étude 2 au-dessous)

L'évolution de la perte de poids liée à Saxenda® ou au placebo durant l'étude de 56 semaines est illustrée dans les **Figure 2** et **Figure 3**.

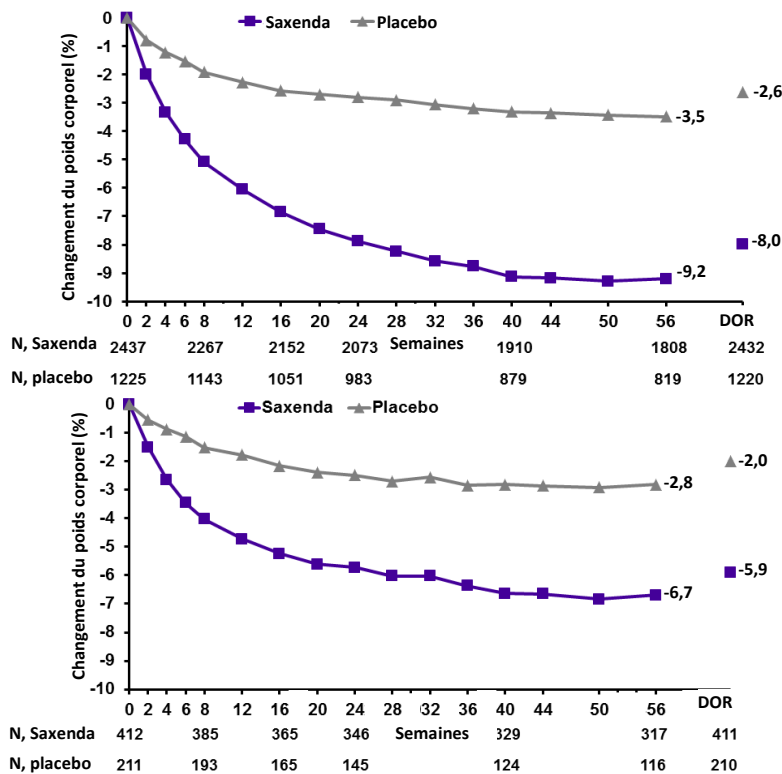


Figure 2. Changement du poids corporel (%) par rapport au début de l'étude (étude 1 en haut et étude 2 au-dessous)

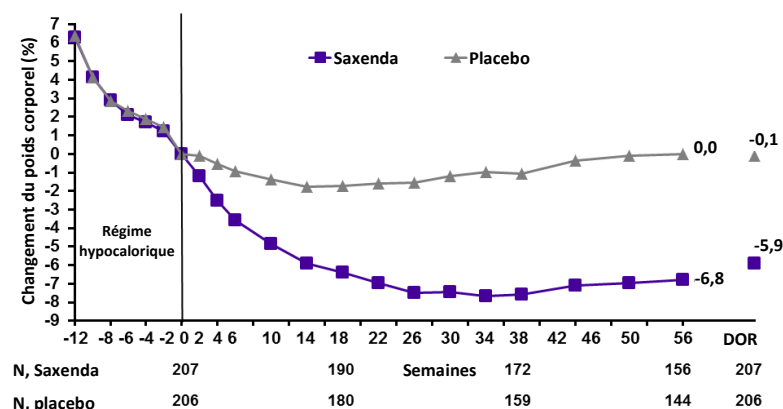


Figure 3. Changement du poids corporel (%) par rapport au début dans l'étude 3

Perte de poids de 5 % après 12 semaines de traitement par Saxenda® (3,0 mg)

Pour les études 1 et 2 réunies, 65 % des patients avaient perdu au moins 5 % de leur poids après 12 semaines de traitement par Saxenda® (3,0 mg). Une analyse rétrospective indique qu'après 1 an de traitement, la perte de poids moyenne était pertinente pour ces patients. Quant aux patients (35 %) qui avaient perdu moins de 5 % de leur poids après 12 semaines de traitement par Saxenda® (3,0 mg), la perte de poids observée après 1 an n'était pas considérée comme cliniquement pertinente (< 5 %).

Effet de Saxenda® sur les paramètres glycémiques, anthropométriques et cardiométaboliques

Les changements dans le contrôle glycémique, le tour de taille et les paramètres cardiométaboliques qui ont été observés avec Saxenda® sont présentés dans les Tableau 9 et Tableau 10 pour l'étude 1 (patients non diabétiques) et le Tableau 11 pour l'étude 2 (patients diabétiques de type 2). Les résultats de l'étude 3, menée uniquement chez des patients non diabétiques, sont semblables à ceux de l'étude 1.

Tableau 9 Changements moyens des paramètres anthropométriques, cardiométaboliques et de contrôle glycémique observés dans l'étude 1 (patients non diabétiques)

	Saxenda® N = 2 437		Placebo N = 1 225		Différence entre Saxenda® et le placebo (moyenne des moindres carrés)
	Valeur initiale	Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés ¹)	Valeur initiale	Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés ¹)	
HbA _{1c} (%)	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,2
Glycémie à jeun (mmol/L)	5,3	-0,4	5,3	-0,0	-0,4
Tour de taille (cm)	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2
Tension artérielle systolique (mmHg)	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8
Tension artérielle diastolique (mmHg)	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9
Fréquence cardiaque (bpm)	71,4	2,6	71,3	0,1	2,5

	Valeur initiale	% de changement par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés ¹)	Valeur initiale	% de changement par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés ¹)	Différence relative entre Saxenda® et le placebo (moyenne des moindres carrés)
Cholestérol total (mmol/L)*	5,0	-3,2	5,0	-0,9	-2,3
Cholestérol LDL (mmol/L)*	2,9	-3,1	2,9	-0,7	-2,4
Cholestérol HDL (mmol/L)*	1,3	2,3	1,3	0,5	1,9
Triglycérides (mmol/L)*	1,4	-13,6	1,5	-4,8	-9,3

Les résultats sont basés sur la méthode de remplacement des données manquantes par la dernière observation disponible.

¹ Moyenne estimée par la méthode des moindres carrés et ajustée selon le traitement, le pays, le sexe, la présence ou l'absence de prédiabète à la sélection, la strate d'IMC initiale et une interaction entre la présence ou l'absence de prédiabète à la sélection et la strate d'IMC en tant que facteurs fixes, la valeur initiale étant une covariable.

* La valeur initiale est la moyenne géométrique.

Tableau 10 Changements moyens des paramètres anthropométriques et cardiométaboliques observés à la semaine 160 de l'étude 1 (sous-groupe de patients ayant des résultats anormaux aux mesures glycémiques lors de la randomisation)

	Saxenda® N = 1 505		Placebo N = 749		
	Valeur initiale	Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés ¹)	Valeur initiale	Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés ¹)	Différence entre Saxenda® et le placebo (moyenne des moindres carrés)
HbA _{1c} (%)	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21
Glycémie à jeun (mmol/L)	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4
Tour de taille (cm)	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5
Tension artérielle systolique (mmHg)	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8
Tension artérielle diastolique (mm Hg)	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6

Les résultats sont basés sur la méthode de remplacement des données manquantes par la dernière observation disponible.

¹ Moyenne estimée par la méthode des moindres carrés et ajustée selon le traitement, le pays, le sexe et la strate d'IMC en tant que facteurs fixes, la valeur initiale étant une covariable.

Tableau 6 Changements moyens des paramètres anthropométriques, cardiométaboliques et de contrôle glycémique observés dans l'étude 2 (patients diabétiques)

	Saxenda® N = 412		Placebo N = 211		
	Valeur initiale	Changement par rapport à la valeur initiale	Valeur initiale	Changement par rapport à la valeur initiale	Différence entre Saxenda® et le placebo

		(moyenne des moindres carrés ¹)		(moyenne des moindres carrés ¹)	(moyenne des moindres carrés)
HbA _{1c} (%)	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9
Glycémie à jeun (mmol/L)	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8
Tour de taille (cm)	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2
Tension artérielle systolique (mmHg)	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6
Tension artérielle diastolique (mmHg)	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4
Fréquence cardiaque (bpm)	74,0	2,0	74,0	-1,5	3,4
	Valeur initiale	% de changement par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés¹)	Valeur initiale	% de changement par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés¹)	Différence relative entre Saxenda® et le placebo (moyenne des moindres carrés)
Cholestérol total (mmol/L)*	4,4	-1,4	4,4	2,3	-3,6
Cholestérol LDL (mmol/L)*	2,2	0,8	2,2	3,1	-2,2
Cholestérol HDL (mmol/L)*	1,2	4,8	1,2	2,0	2,8
Triglycérides (mmol/L)*	1,8	-14,6	1,8	1,1	-13,7

Les résultats sont basés sur la méthode de remplacement des données manquantes par la dernière observation disponible.

¹ Moyenne estimée par la méthode des moindres carrés et ajustée selon le traitement, le pays, le sexe, le traitement antidiabétique en cours, la strate d'HbA_{1c} initiale et une interaction entre le traitement antidiabétique en cours et la strate d'HbA_{1c} en tant que facteurs fixes, la valeur initiale étant une covariable.

* La valeur initiale est la moyenne géométrique.

Essai sur la gestion du poids chez des patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans, obèses

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude 4 était la variation du score de l'écart-type pour l'indice de masse corporelle (ET pour l'IMC) à 56 semaines. À la semaine 56, le traitement par Saxenda® a entraîné une réduction importante sur le plan statistique du score de l'écart-type pour l'indice de masse corporelle par rapport aux valeurs initiales comparativement au placebo. Le changement moyen observé de l'ET pour l'IMC entre le début de l'étude et la semaine 56 était de -0,23 dans le groupe Saxenda® et de -0,00 dans le groupe placebo. La différence estimée entre Saxenda® et le placebo quant à la réduction de l'ET pour l'IMC par rapport à la valeur initiale était de -0,22, avec un intervalle de confiance à 95 % de [-0,37 %; -0,08 %]. L'évolution du score de l'ET pour l'IMC avec Saxenda® et le placebo entre le début de l'étude et la semaine 56 est illustrée à la figure 4. Une augmentation importante du score de l'ET pour l'IMC (reprise de poids) a été observée de la semaine 52 à la semaine 82 après l'arrêt du médicament.

Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient les changements de poids, de l'IMC, du tour de taille et des paramètres cardiométaboliques (Tableau 12 et Tableau 13).

Tableau 7 Changements du poids et de l'IMC à la semaine 56 de l'étude 4 (patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans)

	Saxenda® N = 125	Placebo N = 126	Différence entre Saxenda® et le placebo
Poids corporel			
Poids corporel initial moyen (kg)	99,3	102,2	
Changement moyen par rapport à la valeur initiale (%)	-2,65	2,37	-5,01
IMC			
IMC initial moyen (kg/m ²)	35,3	35,8	
Changement moyen par rapport à la valeur initiale (%)	-4,29	0,35	-4,64
Proportion de patients présentant une réduction de l'IMC initial supérieure ou égale à 5 % entre le début de l'étude et la semaine 56 (%)	43,4 %	18,7 %	24,6 %
Proportion de patients présentant une réduction de l'IMC initial supérieure ou égale à 10 % entre le début de l'étude et la semaine 56 (%)	26,1 %	8,1 %	18,0 %

Ensemble d'analyses intégral. Pour le poids corporel et l'IMC, les valeurs de référence sont des moyennes, les changements observés entre le début de l'étude et la semaine 56 sont des moyennes estimées (selon la méthode des moindres carrés) et les différences entre les traitements à la semaine 56 sont des différences estimées. Les observations manquantes ont été imputées à partir du groupe placebo au moyen d'une imputation multiple (x 100) selon l'approche « appel à la référence ».

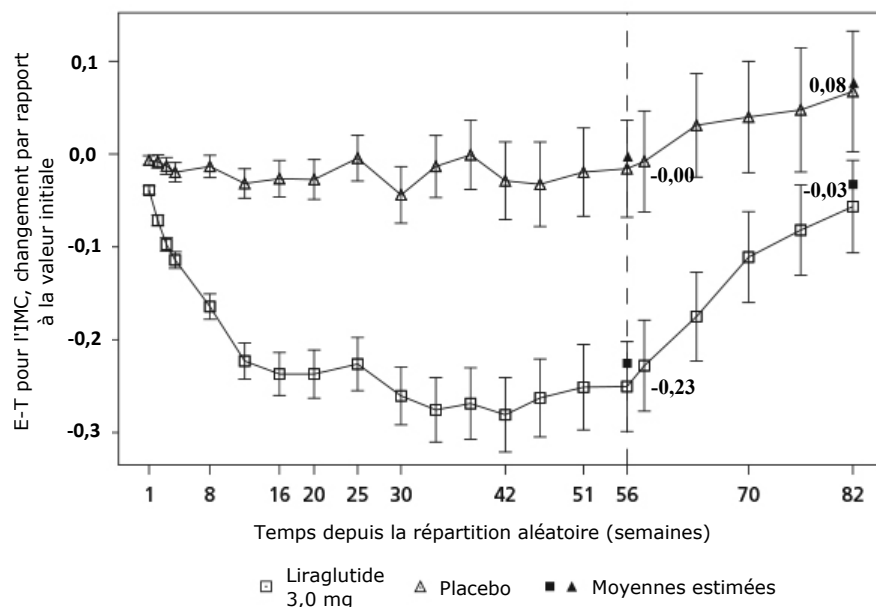
Tableau 8 Changements moyens des paramètres anthropométriques et cardiométaboliques dans l'étude 4 (patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans)

	Saxenda® N = 125		Placebo N = 126		Différence entre Saxenda® et le placebo
	Valeur initiale	Change- ment par rapport à la valeur initiale	Valeur initiale	Change- ment par rapport à la valeur initiale	
Tour de taille (cm)	105	-4,35	107	-1,42	-2,93
Tension artérielle systolique (mmHg)	116	-1,21	117	0,84	-2,05
Tension artérielle diastolique (mmHg)	72	0,77	73	-0,46	1,24
Fréquence cardiaque (bpm)*	75	1,87	78	-0,14	2,01
HbA _{1c} (%)	5,3	-0,10	5,3	-0,03	-0,06
	Valeur initiale	% de change- ment par rapport à la valeur initiale	Valeur initiale	% de change- ment par rapport à la valeur initiale	Différence relative entre Saxenda® et le placebo
Cholestérol total (mmol/L)**	8,6	0,84	8,5	-0,03	0,88
Cholestérol LDL (mmol/L)**	4,8	1,74	4,6	3,01	-1,27
Cholestérol HDL (mmol/L)**	2,4	5,14	2,4	3,33	1,81
Triglycérides (mmol/L)**	6,1	-0,12	6,2	-1,35	1,23

Ensemble d'analyse intégral. Les valeurs de référence sont des moyennes, les changements observés entre le début de l'étude et la semaine 56 sont des moyennes estimées (selon la méthode des moindres carrés) et les différences entre les traitements à la semaine 56 sont des différences estimées. Les observations manquantes ont été imputées à partir du groupe placebo au moyen d'une imputation multiple (x 100) selon l'approche « appel à la référence ».

* Voir Mises en garde et précautions

** Les valeurs de référence sont des moyennes géométriques.



ET pour l'IMC : écart-type pour l'indice de masse corporelle. Les graphiques linéaires représentent des moyennes observées. La barre d'erreur est : +/- erreur standard de la moyenne. Les chiffres obtenus aux semaines 56 et 82 sont des moyennes estimées au moyen d'une imputation multiple (selon l'approche « appel à la référence ») pour les patients ayant passé chacune des visites prévues.

Figure 4. Changement de l'ET pour l'IMC entre le début de l'étude et la semaine 56

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité d'une dose unique

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

Toxicité de doses répétées

Des études pivots à doses répétées ont été effectuées sur des souris, des rats et des singes (macaques de Buffon). Un aperçu du programme toxicologique est présenté dans les tableaux ci-après.

Tableau 9 Aperçu du programme toxicologique du liraglutide chez les souris CD-1

Identification de l'étude	NN203261	NN204082
Espèce/souche	Souris CD-1	Souris CD-1
Médicament	Liraglutide	Liraglutide

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

Tableau 10 Aperçu du programme toxicologique du liraglutide chez les rats Sprague-Dawley

Identification de l'étude	NN980183	NN980189	NN200239
Espèce/souche	Rats Sprague-Dawley	Rats Sprague-Dawley	Rats Sprague-Dawley
Médicament	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide
Voie d'administration	SC	SC	SC
Animaux/sexe/ groupe	Étude principale : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe Étude satellite : 3 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe	Étude principale : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe Étude satellite : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe Étude du rétablissement : 2 groupes : 5 mâles, 5 femelles/groupe	4 groupes : 15 mâles, 15 femelles/groupe
Groupes de traitement (mg/kg/jour)	0,0; 0,1; 0,25; 1,0	0,0; 0,1; 0,25; 1,0	0,0; 0,1; 0,25; 1,0
Durée	4 semaines	13 semaines de traitement + 4 semaines de rétablissement	26 semaines
DSEO/ DSENO (mg/kg/jour)	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 1,0 mg/kg	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 1,0 mg/kg	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 1,0 mg/kg

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

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

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

Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité d'une durée de 104 semaines a été réalisée sur des souris CD-1 mâles et femelles, avec des doses de 0,03, 0,2, 1,0 et 3,0 mg/kg/jour de liraglutide administrées en bolus par injection sous-cutanée; l'exposition générale correspondante était égale à 0,3, 2,0, 10 et 43 fois l'exposition notée chez les humains présentant une obésité et recevant la dose clinique maximale recommandée chez l'homme de 3,0 mg/jour, en fonction de la comparaison de l'ASC plasmatique. On a observé une augmentation liée à la dose des adénomes bénins des cellules C thyroïdiennes dans les groupes recevant 1,0 et 3,0 mg/kg/jour, avec des incidences de 13 % et 19 % chez les mâles, et de 6 % et 20 % chez les femelles respectivement. Aucun adénome des cellules C n'a été observé dans les groupes témoins ni dans les groupes recevant 0,03 et 0,2 mg/kg/jour. Des carcinomes malins des cellules C liés au traitement ont été constatés chez 3 % des femelles recevant 3,0 mg/kg/jour. Des tumeurs des cellules C thyroïdiennes sont rarement observées lors des épreuves de cancérogénicité chez la souris. Une augmentation liée au traitement des fibrosarcomes a été remarquée dans le cas des tissus cutanés et sous-cutanés du dos, soit les surfaces du corps utilisées pour l'injection des médicaments, chez les mâles recevant 3 mg/kg/jour. Ces fibrosarcomes ont été attribués à la forte concentration locale de médicament à proximité du point d'injection. La concentration de liraglutide dans la formule clinique (6 mg/mL) est 10 fois plus élevée que sa concentration dans la formule utilisée (0,6 mg/mL) pour administrer 3 mg/kg/jour de liraglutide à des souris au cours de l'étude de cancérogénicité.

Une étude de cancérogénicité d'une durée de 104 semaines a été réalisée sur des rats Sprague-Dawley mâles et femelles qui ont reçu le liraglutide à des doses de 0,075, 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, administrées en bolus par injection sous-cutanée, ce qui correspond respectivement à 0,5, 2 et 7 fois l'exposition humaine résultant de la dose clinique maximale recommandée chez l'homme, en fonction de la comparaison de l'ASC plasmatique. Une augmentation liée au traitement des adénomes bénins des cellules C thyroïdiennes a été observée chez les mâles recevant le liraglutide à raison de 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, avec des incidences de 12 %, 16 %, 42 % et 46 %, et chez les femelles de tous les groupes traités, avec des incidences de 10 %, 27 %, 33 % et 56 % dans les groupes recevant des doses de 0 (témoin), 0,075, 0,25 et 0,75 mg/kg/jour respectivement. On a observé une augmentation liée au traitement des carcinomes malins des cellules C thyroïdiennes dans tous les groupes de mâles traités par liraglutide, avec des incidences de 2 %, 8 %, 6 % et 14 %, et chez les femelles recevant des doses de 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, avec des incidences de 0 %, 0 %, 4 % et 6 % dans les groupes recevant des doses de 0 (témoin), 0,075, 0,25 et 0,75 mg/kg/jour respectivement. Des carcinomes des cellules C thyroïdiennes sont rarement observés lors des épreuves de cancérogénicité chez le rat.

Des études menées chez la souris ont démontré que la prolifération des cellules C dépendait des récepteurs du GLP-1 présents sur les cellules C de la thyroïde et que le liraglutide n'activait pas le proto-oncogène RET.

La pertinence humaine des cas de tumeurs des cellules C thyroïdiennes observés chez des rats et des souris est inconnue et n'a pu être déterminée sur la base des résultats des études non cliniques (voir l'encadré des mises en garde et précautions).

Génotoxicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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

Dans le cadre d'une étude prénatale et postnatale, des rats femelles gravides ont reçu des doses sous-cutanées de 0,1, 0,25 et 1,0 mg/kg/jour de liraglutide à partir du 6^e jour de gestation jusqu'au sevrage ou jusqu'à la fin de l'allaitement, soit au 24^e jour de l'allaitement. Les expositions générales estimées équivalaient à 0,8 fois, 3 fois et 11 fois l'exposition humaine, en fonction de l'ASC plasmatique. On a observé une réduction du gain pondéral ou une perte pondérale et une consommation alimentaire réduite dans tous les groupes traités, surtout pendant les 3 premiers jours de traitement. À la dose de 1,0 mg/kg/jour, à la suite de la perte pondérale initiale, la différence de poids absolu par rapport aux groupes témoins n'était pas comblée à la fin de la gestation. Des effets moindres ont été observés pour les doses plus faibles. En outre, une diminution du gain pondéral était évidente chez les femelles de la génération des progéniteurs (F₀) recevant 1,0 mg/kg/jour entre le 1^{er} et le 14^e jour de l'allaitement. La taille des portées et la survie des petits étaient similaires dans tous les groupes, mais une diminution du gain pondéral était évidente chez les ratons de première génération filiale (F₁) avant le sevrage, pour toutes les doses.

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

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

Toxicité juvénile

Lors d'une étude de toxicité juvénile, des doses sous-cutanées de 0, 0,05, 0,25 ou 1,0 mg/kg/jour de liraglutide (0,2, 1,4 et 4,3 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain chez les patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans selon l'ASC) ont été administrées à des rats, du jour 21 au jour 90 après la naissance. On a observé une réduction du gain pondéral, une perte pondérale et une diminution de la consommation alimentaire chez les animaux juvéniles ayant reçu du liraglutide comparativement aux animaux témoins. Le liraglutide a également provoqué une diminution de la croissance des cubitus et de la longueur des cubitus, qui se sont complètement rétablies après l'arrêt du traitement, ainsi qu'un retard de la maturation sexuelle chez les deux sexes à 0,25 et 1,0 mg/kg/jour. Des cycles œstraux légèrement plus longs, qui se sont rétablis après l'arrêt du traitement, et une légère diminution du nombre d'implantations et de la taille de la portée mise bas après l'accouplement ont également été observés à 1 mg/kg/jour chez les femelles. Un lien entre ces effets et le traitement n'a pu être exclu. La DSENO pour les rats juvéniles a donc été établie à 0,05 mg/kg/jour.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **SAXENDA**[®] (liraglutide injection)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Saxenda**[®] et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Saxenda**[®].

Mises en garde et précautions importantes **Risque possible de tumeurs thyroïdiennes, parfois cancéreuses**

Dans le cadre d'études sur ce médicament, le liraglutide (l'ingrédient actif de **Saxenda**[®]) a été administré à des rats et à des souris pendant de longues périodes. Lors de ces études, le liraglutide a causé l'apparition de tumeurs médullaires de la thyroïde, dont certaines étaient cancéreuses, chez des rats et des souris. On ne sait pas si le liraglutide causera des tumeurs thyroïdiennes ou un type rare de cancer de la thyroïde appelé cancer médullaire de la thyroïde chez des êtres humains. Un cancer médullaire de la thyroïde peut entraîner la mort s'il n'est pas détecté rapidement et traité. Si une tumeur de la thyroïde apparaît, il est possible que vous ayez à subir une intervention chirurgicale pour l'enlever.

Durant le traitement par **Saxenda**[®], avisez votre médecin si vous avez une bosse ou une enflure au cou, la voix rauque, des difficultés à avaler ou un essoufflement, car ils peuvent être des symptômes du cancer de la thyroïde. Vous devriez discuter avec votre médecin de toute préoccupation que vous avez au sujet des risques associés à l'utilisation de **Saxenda**[®].

Pour quoi **Saxenda[®] est-il utilisé?**

Saxenda[®] (liraglutide injection) est utilisé pour la gestion du poids à long terme en plus d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique chez les adultes de 18 ans ou plus qui ont :

- un IMC* de 30 ou plus (obésité) ou
- un IMC* de 27 à 30 (surpoids) en présence d'au moins une maladie liée au poids et après l'échec d'une intervention de gestion du poids.

** L'IMC (indice de masse corporelle) est une mesure simple du poids par rapport à la taille. Consultez votre médecin pour faire mesurer votre IMC.*

Saxenda[®] peut être utilisé en plus d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans ayant reçu un diagnostic d'obésité d'un médecin et après l'échec d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, lorsqu'employés seuls.

Consultez votre médecin concernant l'utilisation de **Saxenda**[®] chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

Comment Saxenda® agit-il?

Saxenda® aide les adultes en surpoids ou qui présentent une obésité, ou les adolescents qui présentent une obésité, et ayant aussi un problème médical lié au poids, à perdre du poids et à ne pas reprendre le poids perdu. Saxenda® devrait s'ajouter à un régime hypocalorique et à plus d'activité physique.

Quels sont les ingrédients de Saxenda®?

Ingrédient médicamenteux : liraglutide

Ingrédients non médicamenteux : eau pour préparations injectables, phénol, phosphate disodique dihydraté et propylène glycol.

Saxenda® appartient à une classe de médicaments appelés analogues du GLP-1.

Saxenda® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Saxenda® se présente sous forme d'un stylo multidose prérempli jetable. Chaque stylo permet d'injecter des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg. Chaque stylo contient 3 mL de Saxenda® à la concentration de 6 mg/mL.

Saxenda® est disponible en boîtes de trois ou cinq stylos.

Ne prenez pas Saxenda® si :

- vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de cancer médullaire de la thyroïde;
- vous avez le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2). Cette maladie est caractérisée par la présence de tumeurs dans plus d'une glande;
- vous êtes allergique au liraglutide ou à n'importe quel autre ingrédient de Saxenda®. Pour la liste complète des ingrédients, voir « *Quels sont les ingrédients de Saxenda®?* »;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Saxenda® pourrait nuire au bébé à naître.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Saxenda®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des palpitations (vous sentez votre cœur battre) ou vous sentez que votre cœur bat vite même si vous êtes au repos, durant le traitement par Saxenda®;
- perdez beaucoup de poids, car vous risquez d'avoir des calculs (pierres) biliaires et, par conséquent, une vésicule biliaire enflammée. Cessez de prendre Saxenda® et communiquez immédiatement avec un médecin si vous ressentez des douleurs intenses dans le haut de l'abdomen. D'habitude, elles sont pires du côté droit, sous les côtes. Les douleurs peuvent s'étendre au dos ou à l'épaule droite (voir « *Quels sont les effets secondaires possibles de Saxenda®?* »);
- avez ou avez eu une dépression ou des idées suicidaires;
- souffrez d'insuffisance cardiaque grave. On a peu ou pas d'expérience avec ce médicament chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque;
- avez déjà eu un infarctus du myocarde (crise cardiaque). On a peu ou pas d'expérience avec ce médicament chez des patients qui ont déjà eu une crise cardiaque;
- souffrez d'angine instable, un type de douleur à la poitrine qui se produit quand le cœur ne reçoit pas assez de sang et qui est nouvelle ou différente. On a peu ou pas d'expérience avec ce médicament chez des patients souffrant d'angine instable;

- avez un problème de tachyarythmie (le cœur qui bat trop vite) ou un trouble de la conduction des impulsions électriques du cœur (par exemple, un bloc auriculo-ventriculaire). On a peu ou pas d'expérience avec ce médicament chez des patients ayant un trouble de la conduction ou une arythmie;
- avez du diabète. Ne prenez pas Saxenda® au lieu de l'insuline ni avec de l'insuline;
- les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans qui ne souffrent pas de diabète de type 2 risquent de présenter une hypoglycémie (voir « Quels sont les effets secondaires possibles de Saxenda®? »);
- avez des symptômes de pancréatite (inflammation du pancréas), comme des douleurs abdominales intenses qui ne disparaissent pas. Parlez-en immédiatement à votre médecin. Une pancréatite peut être grave et entraîner la mort. Vous pourriez risquer davantage de présenter une pancréatite si vous avez déjà eu une pancréatite, des calculs (pierres) dans votre vésicule biliaire, un problème d'alcoolisme ou des taux élevés de triglycérides dans le sang;
- avez déjà eu une réaction allergique au liraglutide ou à n'importe quel autre ingrédient de Saxenda®;
- avez des problèmes de rein;
- avez des problèmes de foie;
- avez de graves problèmes d'estomac, comme la gastroparésie (ralentissement des mouvements de l'estomac) ou des problèmes de digestion;
- êtes enceinte ou prévoyez d'avoir un bébé. Saxenda® pourrait nuire au bébé à naître. Avisez votre médecin si vous tombez enceinte pendant que vous prenez Saxenda®. Si vous êtes enceinte, cessez d'utiliser Saxenda®;
- allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si Saxenda® passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin devriez décider si vous allez prendre Saxenda® ou allaiter;
- présentez des vomissements, une diarrhée ou une déshydratation graves.

Autres mises en garde à connaître :

Au début du traitement par Saxenda®, les vomissements, les nausées et la diarrhée sont des effets secondaires possibles. Les vomissements et la diarrhée peuvent causer une déshydratation. Il est important de boire beaucoup de liquide pour éviter la déshydratation. Si vous avez des questions, appelez votre médecin. Une déshydratation peut causer des problèmes de rein qui nécessitent parfois l'hémodialyse.

L'utilisation de Saxenda® est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans ou chez les adolescents dont le poids corporel est inférieur ou égal à 60 kg.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Un taux de sucre dans le sang faible ou élevé peut avoir une incidence sur votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous avez un taux de sucre dans le sang faible ou élevé, votre capacité à vous concentrer ou à réagir pourrait être altérée. Cela pourrait être dangereux pour vous ou pour les autres. Ne conduisez pas si vous vous sentez étourdi.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Saxenda® :

Ne prenez pas Saxenda® si vous prenez de l'insuline. Avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien si vous prenez un médicament pour le diabète de la classe des « sulfonylurées » (comme le glimépiride ou le glibenclamide). La prise d'un tel médicament avec Saxenda® pourrait causer une hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang). Pour prévenir l'hypoglycémie, votre médecin pourrait ajuster la dose du médicament pour le diabète.

Comment prendre Saxenda® :

Prenez Saxenda® exactement comme votre professionnel de la santé l'a prescrit. Consultez le « *Mode d'emploi* ».

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

Dose habituelle :

Quand vous commencez à prendre Saxenda®, la dose est de 0,6 mg une fois par jour. Après une semaine de traitement, la dose de Saxenda® devrait être augmentée graduellement jusqu'à ce qu'elle atteigne 3,0 mg. Après cela, ne changez pas votre dose à moins que votre professionnel de la santé vous le demande.

- Saxenda® est injecté une fois par jour, à n'importe quelle heure de la journée.
- Saxenda® se prend avec ou sans nourriture.
- Votre médecin devrait vous prescrire un régime alimentaire et un programme d'exercice en même temps que Saxenda®. Suivez ce régime et ce programme pendant votre traitement.

Administration de Saxenda® :

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

Avant votre première utilisation du stylo, votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète vous montrera comment l'utiliser. Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont le devant des cuisses, le devant de votre taille (abdomen) ou le haut des bras. Changez de point d'injection dans la région du corps où vous faites l'injection chaque jour afin de réduire le risque de formation de bosses sous la peau. Vous pouvez vous administrer vous-même les injections à tout moment de la journée. Consultez le « *Mode d'emploi* ».

Surdosage :

Si vous prenez plus de Saxenda® que prévu, parlez-en immédiatement à votre médecin. Vous avez peut-être besoin d'un traitement médical. Si vous prenez trop de Saxenda®, vous pourriez avoir des nausées, des vomissements ou une hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang). Veuillez vous reporter à la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de Saxenda®?* » pour connaître les signes avant-coureurs d'une hypoglycémie.

Si vous pensez avoir pris trop de Saxenda®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose quotidienne de Saxenda[®], prenez-la dès que vous y pensez. Prenez la dose quotidienne suivante le lendemain, comme d'habitude. Ne doublez pas la dose de Saxenda[®] ou n'augmentez pas la dose du lendemain pour compenser une dose oubliée.

Si vous ne prenez pas Saxenda[®] pendant 3 jours ou plus, appelez votre professionnel de la santé pour discuter de la manière de recommencer le traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Saxenda[®]?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Saxenda[®]. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Saxenda[®] peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires suivants peuvent se produire avec ce médicament.

De rares cas d'anaphylaxie (réaction allergique grave) ont été signalés chez des patients utilisant Saxenda[®]. Consultez votre médecin tout de suite si vous avez des symptômes tels que de la difficulté à respirer, le visage et la gorge enflés, et des battements cardiaques rapides.

Des cas peu courants de pancréatite (inflammation du pancréas) ont été signalés chez des patients utilisant Saxenda[®]. La pancréatite peut être une maladie grave et mettre la vie en danger. Parlez tout de suite à votre médecin si vous avez des douleurs abdominales intenses qui ne disparaissent pas.

Très courants (chez plus de 1 personne sur 10)

- nausées (envie de vomir), vomissements, diarrhée, constipation, maux de tête – ces effets disparaissent habituellement après quelques jours ou semaines;
- diminution de l'appétit.

Courants (chez jusqu'à 1 personne sur 10)

- problèmes touchant l'estomac et les intestins, tels que : dyspepsie (trouble de la digestion), gastrite (inflammation du revêtement de l'estomac), malaise à l'estomac, douleurs abdominales hautes, brûlures d'estomac, ballonnement, flatulence (gaz intestinaux), rots, bouche sèche;
- faiblesse ou fatigue;
- altération du goût;
- étourdissements;
- calculs biliaires (pierres dans la vésicule biliaire);
- réactions au point d'injection (comme un bleu, de la douleur, une irritation, des démangeaisons et des éruptions);
- hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang). Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement. En voici quelques-uns : sueurs froides, peau pâle et froide, mal de tête, battements cardiaques rapides, nausées, faim intense, troubles de la vision, somnolence, sensation de faiblesse, nervosité, anxiété, confusion, difficulté à se concentrer, tremblements. Votre médecin vous expliquera comment traiter une hypoglycémie et ce qu'il faut faire lorsque vous reconnaissez ces symptômes avant-coureurs;
- difficulté à dormir (insomnie). Cet effet survient habituellement au cours des 3 premiers mois de traitement;
- augmentation des taux d'enzymes pancréatiques, comme la lipase et l'amylase.

Peu courants (chez jusqu'à 1 personne sur 100)

- déshydratation – cet effet est plus probable au début du traitement et peut être dû à des vomissements, à la nausée et à la diarrhée;
- inflammation de la vésicule biliaire;
- réactions allergiques, comme des éruptions cutanées;
- sensation générale de malaise;
- pouls plus rapide;
- pancréatite (inflammation du pancréas).

Rares (chez jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- fonction rénale réduite;
- insuffisance rénale aiguë – qui peut se manifester par un goût métallique dans la bouche et la tendance à avoir des bleus;
- anaphylaxie (réaction allergique grave).

Fréquence inconnue

- Les bosses sous la peau pourraient être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). Saxenda® pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région qui présente des bosses. Changez de point d'injection à chaque injection pour aider à prévenir ce changement cutané.
- Retard dans l'évacuation de l'estomac.
- Iléus (une forme grave de constipation accompagnée d'autres symptômes comme des douleurs à l'estomac, des ballonnements, des vomissements, etc.).
- Occlusion intestinale.

Si des effets secondaires persistent ou s'aggravent, ou si des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessus apparaissent, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT Hausse de la fréquence cardiaque. Si, durant le traitement par Saxenda®, vous constatez que votre cœur bat fort ou vite pendant plusieurs minutes lorsque vous êtes au repos, informez-en votre médecin.		√	
RARE Réaction anaphylactique (réaction allergique grave) se manifestant par de la difficulté à respirer, le visage et la gorge			√

enflés, et des battements cardiaques rapides. Vous devez obtenir des soins médicaux immédiatement.			
FRÉQUENCE INCONNUE Amyloïdose cutanée : bosses sous la peau		√	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

N'utilisez pas Saxenda® après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

- **Avant de commencer à utiliser** Saxenda®, conservez-le au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), loin du congélateur. Ne le congelez pas.
- Pendant que vous utilisez Saxenda®, vous pouvez le conserver pendant un mois à température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- N'utilisez pas Saxenda® s'il a été congelé.
- N'utilisez pas Saxenda® s'il n'est pas limpide et incolore.
- Retirez toujours l'aiguille après chaque injection, puis rangez votre stylo Saxenda® sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure prévient la contamination, les infections et les fuites. Elle assure aussi l'exactitude de la dose.
- Lorsque vous n'utilisez pas le stylo, laissez son capuchon en place. Cela protège le médicament de la lumière.
- N'exposez pas Saxenda® à une température élevée ni à la lumière du soleil.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Saxenda® :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en contactant le fabricant, Novo Nordisk Canada Inc. (www.novonordisk.ca) au 1 800 465-4334.

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.
Dernière révision : 2024

Saxenda[®], NovoFine[®] et NovoFine[®] Plus sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S, utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© 2024
Novo Nordisk Canada Inc.

Mode d'emploi de PrSaxenda®

Mode d'emploi du stylo prérempli Saxenda® dosé à 6 mg/mL de solution injectable

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

N'utilisez pas le stylo avant que votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète vous ait montré comment.

Commencez par vérifier le stylo pour **vous assurer qu'il contient Saxenda® dosé à 6 mg/mL**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour vous familiariser avec les différents éléments du stylo et de l'aiguille.

Si vous êtes aveugle ou si vous avez un problème de la vue qui vous empêche de lire la dose affichée sur ce stylo, ne l'utilisez pas sans aide. Demandez l'aide d'une personne qui a une bonne vue et qui sait comment utiliser le stylo prérempli Saxenda®.

Votre stylo est un stylo prérempli, muni d'un sélecteur de dose. Il contient 18 mg de liraglutide et permet d'administrer 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 jetables NovoFine® ou NovoFine® Plus d'une longueur de 8 mm ou moins.

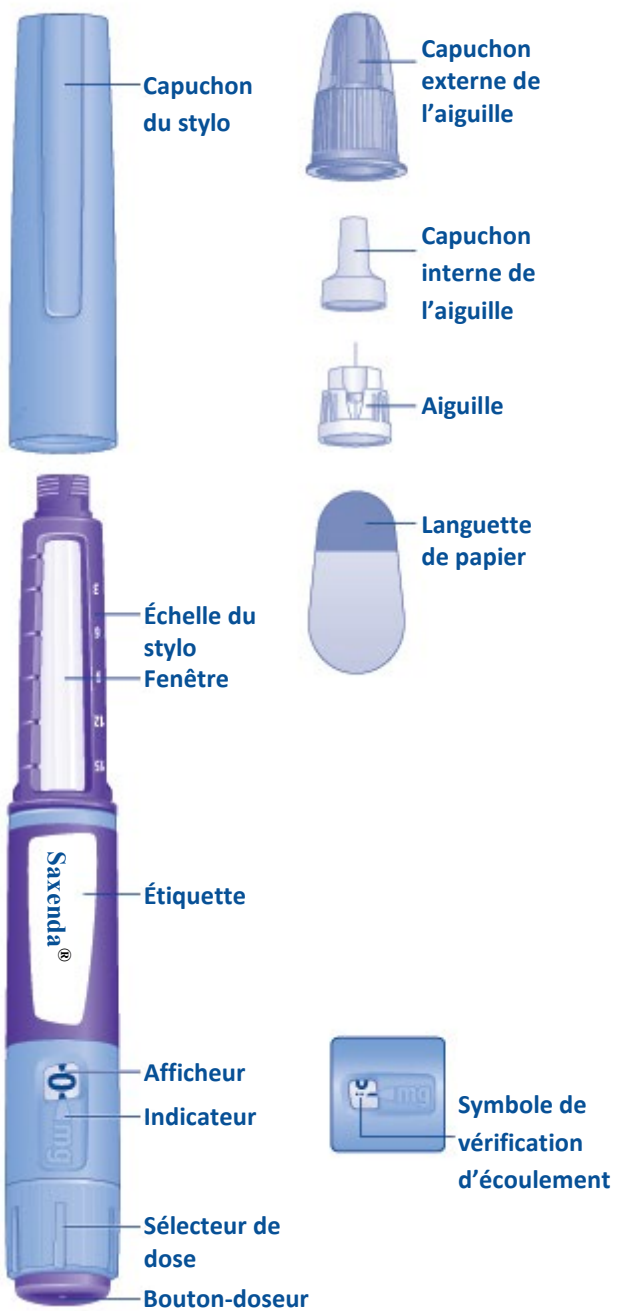
Ne prêtez votre stylo Saxenda® à personne, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne (y compris un membre de votre famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.


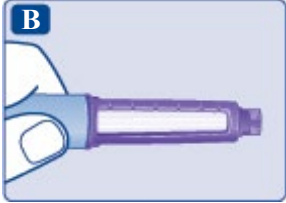
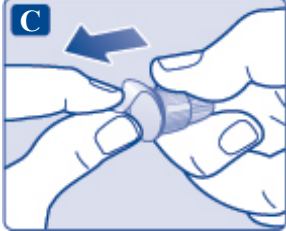


L'emballage ne contient aucune aiguille.

⚠ Remarque importante

Prêtez une attention toute particulière à ces remarques, car elles sont importantes pour utiliser le stylo sans risque.

Stylo prérempli SAXENDA® et
aiguille (exemple)



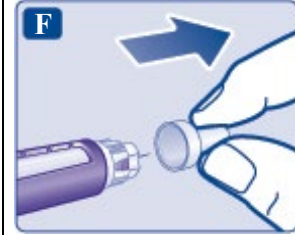
<p>1 Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vérifiez le nom et l'étiquette de couleur du stylo, pour vous assurer qu'il contient Saxenda®. Cette précaution est particulièrement importante si vous vous injectez plus d'un type de médicament. L'utilisation du mauvais médicament pourrait nuire à votre santé. • Retirez le capuchon du stylo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Vérifiez que la solution contenue dans votre stylo est claire et incolore. Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si la solution est trouble, n'utilisez pas ce stylo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. Tournez-la pour la fixer solidement. 	
<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 enlever l'aiguille du stylo sans danger. 	

- **Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.** Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille. Il est possible que vous voyiez une goutte de Saxenda® à la pointe de l'aiguille. C'est normal, mais vous devez quand même vérifier l'écoulement si vous utilisez ce stylo pour la première fois.

Attendez d'être sur le point de faire l'injection **avant de fixer une aiguille neuve** au stylo.

⚠ **Utilisez une aiguille neuve à chaque injection** afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection ou une dose inexacte. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les prêtez à personne.

⚠ **N'utilisez jamais une aiguille courbée ou endommagée.**



2 Vérification de l'écoulement de chaque stylo neuf

- **Avant de faire la première injection avec un stylo neuf, vérifiez l'écoulement.** Si votre stylo Saxenda® a déjà servi, passez à la section 3 « *Sélection de la dose* ».
- Tournez le sélecteur de dose **jusqu'à ce que l'afficheur montre le symbole de vérification d'écoulement (☐—)**.



- Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut. **Appuyez sur le bouton-doseur** jusqu'à ce que l'afficheur retourne à 0. Le 0 doit être aligné sur l'indicateur. Une goutte de Saxenda® devrait apparaître à la pointe de l'aiguille.

Il est possible qu'une petite goutte reste à la pointe de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.

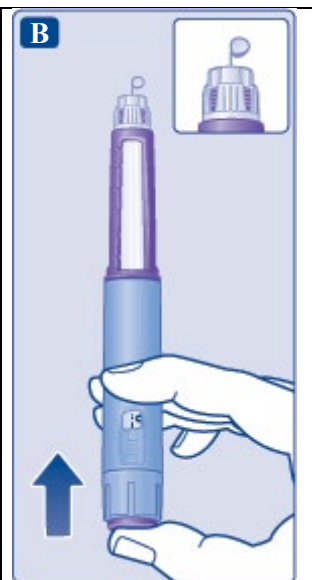
Si aucune goutte n'apparaît, répétez les étapes de la section 2 « *Vérification de l'écoulement de chaque stylo neuf* » un maximum de 6 fois. Si toujours aucune goutte n'apparaît, changez l'aiguille et répétez les étapes de la section 2 « *Vérification de l'écoulement de chaque stylo neuf* » une fois de plus.

Si aucune goutte de Saxenda® n'apparaît, mettez ce stylo au rebut et utilisez-en un neuf.

C'est seulement avant d'utiliser un stylo neuf pour la première fois qu'il faut vérifier l'écoulement de Saxenda®.

⚠ **Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaît** à la pointe de l'aiguille avant d'utiliser un stylo neuf pour la première fois. C'est pour vous assurer que Saxenda® peut s'écouler de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît, **aucune** solution ne sera injectée même si l'afficheur change. **En effet, l'aiguille pourrait être obstruée ou endommagée.**

Si vous ne vérifiez pas l'écoulement avant de faire la première injection avec un stylo neuf, vous risquez de ne pas recevoir la dose prescrite et de ne pas bénéficier de l'effet prévu de Saxenda®.



3 Sélection de la dose

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

Si vous avez sélectionné une mauvaise dose, vous pouvez la corriger en tournant le sélecteur dans un sens ou dans l'autre. Le stylo permet de sélectionner une dose maximale de 3,0 mg.

Le sélecteur de dose change la dose. Seuls l'afficheur et l'indicateur montrent la dose sélectionnée en milligrammes.

Vous pouvez sélectionner jusqu'à 3,0 mg par dose. S'il reste moins de 3,0 mg dans le stylo, l'afficheur s'arrêtera avant que 3,0 n'apparaisse.

Le sélecteur de dose fait un « clic » différent selon que vous le tournez vers l'avant, vers l'arrière ou que vous dépassez le nombre de milligrammes qui restent. Ne comptez pas les clics du stylo.

- ⚠ **Utilisez toujours l'afficheur et l'indicateur pour voir quelle dose vous avez sélectionnée avant d'injecter Saxenda®.**

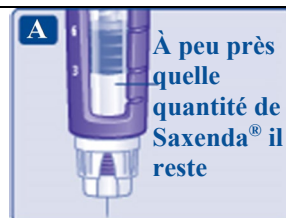
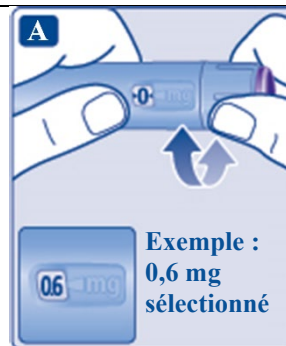
Ne comptez pas les clics du stylo.

N'utilisez pas l'échelle du stylo, car elle montre seulement à peu près quelle quantité de Saxenda® reste dans le stylo.

Seules des doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg peuvent être sélectionnées avec le sélecteur de dose. Pour que vous receviez la bonne dose, la dose sélectionnée doit être alignée précisément sur l'indicateur.

Quelle quantité de Saxenda® reste-t-il?

- **L'échelle du stylo montre à peu près quelle quantité de Saxenda® reste dans le stylo.**



- **Pour savoir quelle quantité il reste avec précision, servez-vous de l'afficheur.**
Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que **l'afficheur s'arrête**. S'il montre 3.0, il reste **au moins 3,0 mg** dans le stylo. Si **l'afficheur s'arrête avant de montrer 3.0**, c'est qu'il ne reste pas assez de Saxenda® pour une pleine dose de 3,0 mg.

S'il faut plus de Saxenda® qu'il n'en reste dans le stylo
Vous pouvez répartir votre dose entre votre stylo actuel et un nouveau stylo seulement si votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète vous a montré comment ou vous l'a conseillé. Utilisez une calculatrice pour déterminer les doses conformément aux directives de votre médecin ou de votre infirmière éducatrice en diabète.

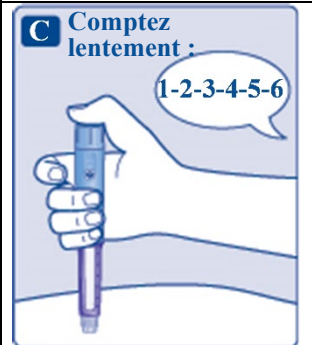
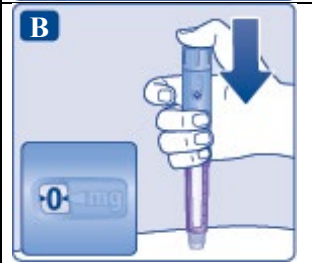
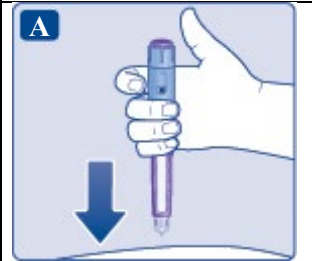
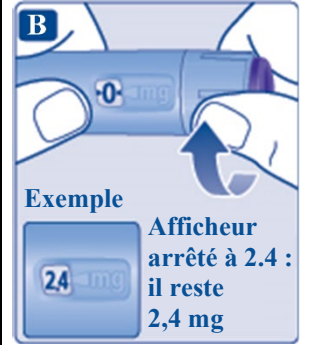
⚠ Faites bien attention de calculer correctement.
Si vous ne savez pas avec certitude comment répartir votre dose entre deux stylos, sélectionnez et injectez la dose complète nécessaire avec un nouveau stylo.

4 Injection de la dose

- **Insérez l'aiguille dans votre peau** comme votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète vous l'a montré.
- **Assurez-vous de laisser l'afficheur visible.** Ne le couvrez pas avec vos doigts, car une telle action pourrait interrompre l'injection.

- **Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur montre 0.** Le 0 doit être aligné sur l'indicateur. Vous entendrez ou percevrez peut-être un clic.

- **Laissez l'aiguille sous la peau après** que l'afficheur est retourné à 0 et **comptez lentement jusqu'à 6.**
- Si l'aiguille est enlevée plus tôt, vous verrez peut-être un jet de Saxenda® sortir de l'aiguille. Si tel est le cas, vous n'avez pas injecté toute votre dose.



- **Retirez l'aiguille de la peau.**

Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement. Ne frottez pas.

Après l'injection, vous verrez peut-être une goutte de Saxenda® à la pointe de l'aiguille. Une telle situation est normale et ne change pas la dose injectée.

⚠ **Regardez toujours l'afficheur pour savoir combien de milligrammes vous injectez.** Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur montre 0.

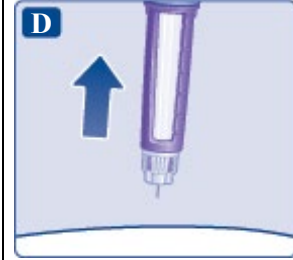
Comment savoir si l'aiguille est obstruée ou endommagée?

- Si vous appuyez continuellement sur le bouton-doseur et que l'afficheur ne retourne pas à 0, l'aiguille est peut-être obstruée ou endommagée.
- Si tel est le cas, vous **n'avez pas** injecté de Saxenda®, et ce, même si l'afficheur n'indique plus la dose sélectionnée au début.

Que faire si l'aiguille est obstruée?

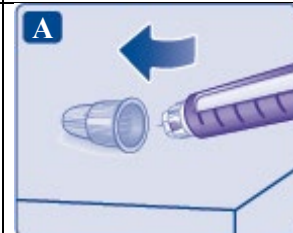
Enlevez l'aiguille comme décrit dans la section 5 « *Après l'injection* » et répétez toutes les étapes à partir de la section 1 « *Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve* ». Assurez-vous de sélectionner toute la dose dont vous avez besoin.

Ne touchez jamais à l'afficheur pendant l'injection, car un tel contact peut interrompre l'injection.

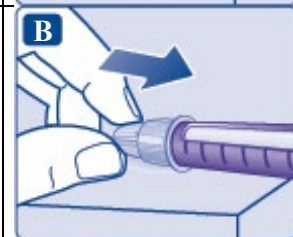


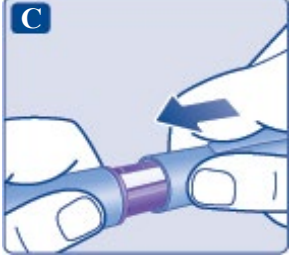
5 Après l'injection

- **Guidez la pointe de l'aiguille dans son capuchon externe** sur une surface plane sans toucher à l'aiguille ni au capuchon.



- Une fois l'aiguille recouverte, **poussez complètement et prudemment le capuchon externe sur l'aiguille.**
- **Dévissez l'aiguille** et mettez-la au rebut de façon sécuritaire, conformément aux directives de votre médecin, du personnel infirmier, de votre pharmacien ou des autorités locales.



<ul style="list-style-type: none"> • Remettez le capuchon du stylo en place après chaque injection pour protéger Saxenda® de la lumière. <p>Jetez l'aiguille après chaque injection par souci de commodité et pour éviter une obstruction de l'aiguille. Si l'aiguille est obstruée, aucune solution ne sera injectée.</p> <p>Une fois le stylo vide, jetez-le sans qu'une aiguille y soit fixée, conformément aux directives de votre médecin, infirmière ou pharmacien, ou des autorités locales.</p> <p>⚠ N'essayez jamais de remettre le capuchon interne sur l'aiguille, car vous risqueriez de vous piquer.</p> <p>⚠ Retirez toujours l'aiguille du stylo après chaque injection afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection, une fuite de Saxenda® ou une dose inexacte.</p>	
<p>⚠ Autres remarques importantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gardez toujours votre stylo et les aiguilles hors de vue et de portée des autres, surtout des enfants. • Ne prêtez votre stylo et vos aiguilles à personne. • Les aidants doivent faire très attention quand ils manipulent des aiguilles usagées pour éviter de se blesser et de s'infecter. 	
<p>Entretien du 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'utilisez pas Saxenda® s'il a été congelé. Autrement, Saxenda® risquerait de ne pas produire l'effet prévu. • Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide. • N'essayez pas de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo. Si nécessaire, nettoyez-le à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux. • Évitez d'échapper le stylo ou de le frapper sur une surface dure. Si vous l'avez échappé ou si vous soupçonnez un problème, fixez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement de Saxenda® avant de faire une injection. • N'essayez pas de recharger le stylo. Une fois vide, il doit être mis au rebut. • N'essayez pas de réparer le stylo ou de le démonter. 	