

5 juin 2023

Communication directe aux professionnels de la santé (DHPC)

**Saxenda® (liraglutide) solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch®) :
pénurie d'approvisionnement**

Cher Professeur, Cher Docteur,

Novo Nordisk Pharma sa/nv, en accord avec la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments au Luxembourg, souhaite vous informer de ce qui suit :

Résumé

- Alors que Novo Nordisk livre plus de produits que jamais, nous rencontrons des contraintes d'approvisionnement pour Saxenda® qui entraîneront une **indisponibilité du produit à partir de septembre 2023 pour une période indéterminée**. Cette situation est due à une demande plus élevée que prévue, principalement pour les produits de la classe GLP-1RA (agonistes des récepteurs du glucagon-like-peptide-1), ce qui exerce une pression sur la plateforme de production FlexTouch®, qui est déjà pleinement utilisée. La pénurie d'approvisionnement n'est pas liée à un défaut de qualité du produit ou à un problème de sécurité.
- En raison des contraintes d'approvisionnement, les patients ne recevront pas les doses requises, ce qui peut entraîner des conséquences cliniques telles qu'une reprise de poids.
- Nous vous demandons de bien vouloir :
 - **Arrêter d'initier de nouveaux patients sous Saxenda®**
 - Veiller à ce que les patients traités par Saxenda® soient informés de cette situation et passent en toute sécurité à d'autres alternatives indiquées pour la gestion du poids, en fonction de votre jugement clinique et de la disponibilité sur le marché.

Informations complémentaires :

- Saxenda® est le seul GLP-1 RA indiqué et commercialisé en Belgique et au Luxembourg dans le contrôle du poids en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique^{1,2}. (voir l'indication complète dans le RCP ci-dessous)

- D'autres produits de la classe GLP-1 RA commercialisés par Novo Nordisk, à savoir Victoza^{®3}, Ozempic^{®4} et Rybelsus^{®5} sont indiqués pour le traitement des adultes (et des enfants de 10 ans et plus, uniquement pour Victoza[®]) souffrant de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'exercices physiques :

- En monothérapie lorsque la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.
- En association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète.
- Toute autre utilisation, y compris la gestion du poids, représente une utilisation non conforme aux informations des produits approuvés (RCP), n'est pas soutenue par Novo Nordisk et met actuellement en péril la disponibilité de ces médicaments pour la population indiquée.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Saxenda[®] à :

Pour la Belgique : la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be.

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

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Saxenda[®] peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Novo Nordisk Pharma par tél. au 02/556.06.07 ou par e-mail à beluxsafety@novonordisk.com

Demande d'informations complémentaires

De plus amples informations peuvent être obtenues en contactant notre service clientèle par e-mail info.nnbelux@novonordisk.com.

Les textes complets du RCP et de la notice actuellement approuvés peuvent être consultés sur le site internet www.afmps.be rubrique « Chercher des informations sur un médicament autorisé ». Ces textes peuvent également être obtenus sur demande.

Novo Nordisk Pharma sa/nv continuera d'informer les autorités sanitaires locales sur cette situation d'approvisionnement au fur et à mesure que de nouvelles informations seront disponibles. Nous déplorons cette situation regrettable et tout désagrément qu'elle pourrait causer.

Je vous prie d'agréer, Cher Professeur, Cher Docteur, l'expression de mes salutations distinguées.



Véronique Deschamp
Clinical, Medical and Regulatory Director

Saxenda® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 6 mg/ml de liraglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) ADNr). Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable. Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 8,15. **Indications** : **Adultes** : Saxenda est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité), ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Le traitement par Saxenda doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial. **Adolescents (≥ 12 ans)** : Saxenda peut être utilisé en complément d'une alimentation saine et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adolescents à partir de 12 ans ayant : une obésité (correspondant à un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ chez les adultes selon les seuils internationaux - seuils d'IMC selon l'IOTF pour l'obésité en fonction du sexe entre 12 et 18 ans (voir tableau)) et un poids corporel supérieur à 60 kg.

Âge (années)	IMC correspondant à 30 kg/m ² pour les adultes selon les seuils internationaux	
	Garçons	Filles
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

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

Posologie et mode d'administration : **Posologie** : **Adultes** : La dose initiale est de 0,6 mg une fois par jour. La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg une fois par jour, par paliers de 0,6 mg espacés d'au moins une semaine, pour améliorer la tolérance gastro-intestinale (voir tableau). Si l'augmentation à la dose supérieure n'est pas tolérée pendant deux semaines consécutives, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Une dose quotidienne supérieure à 3,0 mg n'est pas recommandée. **Adolescents (≥ 12 ans)** : Pour les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, un schéma d'escalade de dose similaire à celui utilisé pour les adultes doit être appliqué (voir tableau).

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

La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg (dose d'entretien) ou jusqu'à la dose maximale tolérée. Une dose quotidienne supérieure à 3,0 mg n'est pas recommandée. Doses oubliées : Si une dose est oubliée dans les 12 heures qui suivent l'heure d'administration habituelle, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. S'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre la dose suivante prévue selon le schéma d'administration quotidienne. Une dose supplémentaire ou une dose plus importante ne doit pas être prise pour compenser la dose oubliée. Patients ayant un diabète de type 2 : Saxenda ne doit pas être utilisé en association à un autre agoniste des récepteurs du GLP-1. Au début du traitement par Saxenda, une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémisants) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose d'insuline et des sécrétagogues de l'insuline. Populations particulières : **Sujets âgés (≥ 65 ans)** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée et l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine $\geq 30 \text{ ml/min}$). Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min}$), y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. **Population pédiatrique** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les adolescents à partir de 12 ans. La sécurité et l'efficacité de Saxenda chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. **Mode d'administration** : Saxenda doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Saxenda doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Il doit être injecté dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections de Saxenda à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée.

Contre-indications : Hypersensibilité au liraglutide ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : La sécurité de Saxenda a été évaluée au cours de 5 essais en double aveugle, contrôlés versus placebo dans lesquels ont été inclus 5 813 patients adultes avec un surpoids ou une obésité présentant au moins une comorbidité liée au poids. Dans l'ensemble, les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées lors du traitement par Saxenda étaient les réactions gastro-intestinales (67,9 %). **Liste des effets indésirables rapportés chez les adultes** : **Très fréquent** : maux de tête, nausées, vomissements, diarrhées, constipation. **Fréquent** : hypoglycémie (basée sur les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes et non confirmée par une mesure de la glycémie - rapportée chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2 traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique), insomnie (principalement observée pendant les 3 premiers mois de traitement), vertiges, dysgueusie, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale haute, flatulences, éructation, distension abdominale, lithiase biliaire, réactions au site d'injection, asthénie, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. **Peu fréquent** : déshydratation, tachycardie, pancréatite, vidange gastrique retardée (issu d'essais cliniques contrôlés de phase 2, 3a et 3b), cholestyite, urticaire, malaise. **Rare** : réaction anaphylactique, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale. **Description de certaines réactions indésirables chez les adultes** : **Hypoglycémie chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2** : Lors des essais cliniques menés chez des patients obèses ou en surpoids sans diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, aucun événement hypoglycémique sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) n'a été rapporté. Des symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés par 1,6 % des patients traités par Saxenda et par 1,1 % des patients du groupe placebo ; néanmoins, ces événements n'ont pas été confirmés par une mesure de la glycémie. La majorité de ces événements était d'intensité légère. **Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2** : Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 0,7 % des patients traités par Saxenda et uniquement chez les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant. De plus, chez ces patients, une hypoglycémie symptomatique documentée a été rapportée par 43,6 % des patients traités par Saxenda et par 27,3 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients qui ne prenaient pas de traitement concomitant par sulfamide hypoglycémiant, 15,7 % des patients traités par Saxenda et 7,6 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés (définis par une glycémie $\leq 3,9 \text{ mmol/l}$ et la présence de symptômes). **Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2 traités par une insuline** : Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par une insuline et liraglutide 3,0 mg/jour en association à un régime alimentaire, de l'activité physique et jusqu'à 2 antidiabétiques oraux, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 1,5 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour. Dans cette étude, une hypoglycémie symptomatique documentée (définie par une glycémie $\leq 3,9 \text{ mmol/l}$ et la présence de symptômes) a été rapportée par 47,2 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et par 51,8 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant, 60,9 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et 60,0 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : La majorité des événements gastro-intestinaux était d'intensité légère à modérée, transitoire et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. Ces réactions survenaient généralement pendant les premières semaines de traitement et diminuaient au bout de quelques jours ou semaines de poursuite du traitement. Les patients ≥ 65 ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda. Les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine $\geq 30 \text{ ml/min}$) peuvent être davantage sujets aux effets gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda. **Insuffisance rénale aiguë** : Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1. La majorité des événements rapportés est survenue chez des patients ayant présenté des nausées, des vomissements ou des diarrhées entraînant une déplétion hydrique. **Réactions allergiques** : Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à des symptômes tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement engager le pronostic vital. Si une réaction anaphylactique est suspectée, le liraglutide doit être arrêté et le traitement ne doit pas être administré à nouveau. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez des patients traités par Saxenda. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. **Tachycardie** : Lors des essais cliniques, des cas de tachycardie ont été rapportés chez 0,6 % des patients traités par Saxenda et chez 0,1 % des patients recevant un placebo. La majorité des événements était d'intensité légère ou modérée. Ces événements étaient isolés et la majorité d'entre eux s'est résolue lors de la poursuite du traitement par Saxenda. **Population pédiatrique** : Lors d'un essai clinique conduit chez des adolescents obèses âgés de 12 ans à moins de 18 ans, 125 patients ont été exposés à Saxenda pendant 56 semaines. Dans l'ensemble, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les adolescents obèses ont été comparables à celles observées dans la population adulte. Les vomissements ont été deux fois plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes. Le pourcentage de patients rapportant au moins un épisode d'hypoglycémie cliniquement significative a été plus élevé avec le liraglutide (1,6 %) qu'avec le placebo (0,8 %). Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'est survenu pendant l'essai. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/15/992/003 (5 stylos). **Date de mise à jour du texte** : 12/2021.

Saxenda® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

Système national de déclaration des effets indésirables

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.notifierunefffetindesirable.be.

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - pharmacovigilance@ms.etat.lu.

LU23SX00002 - JUN 2023

