1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ozempic 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli
Ozempic 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli
Ozempic 1 mg, solution injectable en stylo prérempli
Ozempic 2 mg, solution injectable en stylo prérempli
Ozempic 0,25 mg, solution injectable en seringue préremplie
Ozempic 0,5 mg, solution injectable en seringue préremplie
Ozempic 1 mg, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Stylo prérempli

Ozempic 0,25 mg, solution injectable

Un ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide* dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,19 ml de solution.

Ozempic 0,5 mg, solution injectable

1,5 ml : Un ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide* dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution.

3 ml : Un ml de solution contient 0,68 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide* dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution.

3 ml : Un ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide* dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution.

Ozempic 1 mg, solution injectable

Un ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide* dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution.

Un ml de solution contient 2,68 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 8 mg de sémaglutide* dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution.

Ozempic 2 mg, solution injectable

Un ml de solution contient 2,68 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 8 mg de sémaglutide* dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 2 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution.

Seringue préremplie

Ozempic 0,25 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,25 mg de sémaglutide* dans 0,5 ml de solution. Un ml de solution contient 0,5 mg de sémaglutide*.

Ozempic 0,5 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,5 mg de sémaglutide* dans 0,5 ml de solution. Un ml de solution contient 1 mg de sémaglutide*.

Ozempic 1 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 1 mg de sémaglutide* dans 0,5 ml de solution. Un ml de solution contient 2 mg de sémaglutide*.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications

- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Pour les résultats des essais concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique, les maladies cardiovasculaires et les événements rénaux, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. Après au moins 4 semaines à une dose de 1 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique.

La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 2 mg ne sont pas recommandées.

Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione ou à un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione ou inhibiteur du SGLT2 peut être poursuivi à la même dose.

Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, particulièrement au moment de l'initiation de Ozempic et de la réduction de la dose d'insuline. Une diminution progressive de l'insuline est recommandée.

Oubli de dose
Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel.

Modification du jour d'administration
Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine.

Populations particulières

Sujets âgés
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal est limitée.

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Généralités

Le sémaglutide ne doit pas être utilisé pour le traitement d'une acidocétose diabétique. Le sémaglutide n'est pas un substitut de l'insuline. Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés chez les patients insulino-dépendants ayant eu un arrêt rapide de leur insuline ou ayant eu une réduction de la dose de leur insuline au moment de l'initiation par un agoniste des récepteurs du GLP-1 (voir rubrique 4.2).

Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV New York Heart Association (NYHA), le sémaglutide n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Pneumopathies d'inhalation en association avec une anesthésie générale ou une sédation profonde

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

Effets gastro-intestinaux et déshydratation

L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des réactions indésirables gastro-intestinales. Cela doit être pris en compte lors du traitement des patients présentant une altération de la fonction rénale, car les nausées, les vomissements et la diarrhée peuvent entraîner une déshydratation qui, dans de rares cas, est susceptible de détériorer la fonction rénale (voir rubrique 4.8). Les patients traités avec le sémaglutide doivent être informés du risque potentiel de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux et prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Pancréatite aiguë

Des cas de pancréatite aiguë ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le sémaglutide devra être arrêté ; si la pancréatite est confirmée, le sémaglutide ne devra pas être réadministré. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Hypoglycémie

Les patients traités par le sémaglutide en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline lors de l'initiation du traitement par sémaglutide (voir rubrique 4.8).

Rétinopathie diabétique

Un risque accru de complications liées à la rétinopathie diabétique a été observé chez les patients souffrant de rétinopathie diabétique et traités par insuline et sémaglutide (voir rubrique 4.8). Il convient d'être prudent lors de l'utilisation du sémaglutide chez des patients souffrant de rétinopathie diabétique et traités par insuline. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi attentif et être traités selon les recommandations cliniques. Une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à une aggravation provisoire de la rétinopathie diabétique, cependant d'autres mécanismes ne peuvent pas être exclus.
Aucune expérience n'a été acquise avec le sémaglutide de 2 mg chez les patients atteints de diabète de type 2 présentant une rétinopathie diabétique non contrôlée ou potentiellement instable ; le sémaglutide de 2 mg n'est par conséquent pas recommandé chez ces patients.

Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)

Les données issues d'études épidémiologiques indiquent un risque accru de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) pendant le traitement par sémaglutide. Aucun délai n'a été identifié vis-à-vis de l'apparition d'une NOIAN après le début du traitement. Une perte soudaine de la vision doit conduire à une consultation ophtalmologique et le traitement par sémaglutide doit être interrompu si le diagnostic de NOIAN est confirmé (voir rubrique 4.8).

Patients avec une gastroparésie

Les patients atteints de gastroparésie traités par le sémaglutide peuvent présenter des effets indésirables gastro-intestinaux plus graves ou plus sévères. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez ces patients, et le sémaglutide n'est pas recommandé en cas de gastroparésie sévère (voir rubrique 4.8).

Teneur en sodium

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

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

Le sémaglutide retarde la vidange gastrique et est susceptible d'influencer le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des médicaments par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide.

Paracétamol

Le sémaglutide retarde la vidange gastrique telle qu'évaluée par la pharmacocinétique du paracétamol pendant un repas test standard. L'$ASC_{0\text{-}60\ min}$ et la C_{max} du paracétamol ont baissé de 27 % et 23 % respectivement, après une utilisation concomitante de 1 mg de sémaglutide. L'exposition totale au paracétamol ($ASC_{0\text{-}5\ h}$) n'a pas été affectée. Aucun effet cliniquement pertinent sur la vitesse de vidange gastrique n'a été observé avec le sémaglutide de 2,4 mg, après 20 semaines d'administration du sémaglutide, probablement en raison d'un effet de tolérance. Aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire en cas d'association au sémaglutide.

Contraceptifs oraux

Le sémaglutide ne devrait pas réduire l'effet des contraceptifs oraux, car le sémaglutide ne modifie pas de manière cliniquement significative l'exposition totale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel en cas d'administration concomitante d'un contraceptif oral combiné (0,03 mg d'éthinylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) avec le sémaglutide. L'exposition à l'éthinylestradiol n'a pas été affectée ; une augmentation de 20 % de l'exposition au lévonorgestrel à l'état d'équilibre a été observée. La C_{max} n'a été affectée pour aucun des composés.

Atorvastatine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine. La C_{max} de l'atorvastatine a diminué de 38 %. Cette baisse n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

Digoxine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la digoxine après administration d'une dose unique de 0,5 mg de digoxine.

Metformine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la metformine après administration de 500 mg deux fois par jour pendant 3,5 jours.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la R- et S-warfarine après une dose unique de warfarine (25 mg), et l'effet pharmacodynamique de la warfarine tel que mesuré par le rapport normalisé international (INR) n'a pas été affecté de manière cliniquement significative. Toutefois, des cas de diminution de l'INR ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de sémaglutide. Lors de l'initiation du traitement par sémaglutide chez des patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller fréquemment l'INR.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

L'utilisation d'une contraception pendant le traitement par sémaglutide est recommandée chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe des données limitées sur l'utilisation du sémaglutide chez la femme enceinte. Le sémaglutide ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par sémaglutide doit être interrompu. Le sémaglutide doit être arrêté au moins 2 mois avant un projet de grossesse en raison de sa longue demi-vie (voir rubrique 5.2).

Allaitement

Le sémaglutide a été excrété dans le lait de rates allaitantes. Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclu, le sémaglutide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet du sémaglutide sur la fertilité humaine est inconnu. Le sémaglutide n'a pas affecté la fertilité des rats mâles. Chez le rat femelle, une prolongation du cycle œstrien et une faible baisse du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel (voir rubrique 5.3).

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

Le sémaglutide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsqu'il est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés à 1 mg au maximum de sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée.

Liste tabulée des réactions indésirables

Le tableau 1 répertorie les réactions indésirables rapportées lors de tous les essais de phase 3 (notamment l'étude de résultats cardiovasculaires à long terme) et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2 (décrit plus en détail à la rubrique 5.1). La fréquence des réactions indésirables (excepté les complications de rétinopathie diabétique, voir note du tableau 1) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires (voir le texte sous le tableau pour plus d'informations).

Les réactions sont indiquées ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent : (≥1/10) ; fréquent : (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent : (≥1/1 000, <1/100) ; rare : (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare : (<1/10 000) et fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Fréquence des réactions indésirables du sémaglutide

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité[c]	Réaction anaphylac-tique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie[a] en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant	Hypoglycémie[a] en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux (ADO) Diminution de l'appétit				
Affections du système nerveux		Vertiges Maux de tête	Dysgueusie			Dysesthésie[d]
Affections oculaires		Complications de la rétinopathie diabétique[b]			Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)	
Affections cardiaques			Augmentation de la fréquence cardiaque			
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhées	Vomissements Douleur abdominale Distension abdominale Constipation Dyspepsie Gastrite Reflux gastro-œsophagien Éructation Flatulences	Pancréatite aiguë Retard de la vidange gastrique			Occlusion intestinale[d]
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						Angiœdème[d]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection			
Investigations		Lipase augmentée Amylase augmentée Perte de poids				

a) Hypoglycémie définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l
b) Les complications de la rétinopathie diabétique englobent : photocoagulation rétinienne, traitement par des médicaments intravitréens, hémorragie intravitréenne, cécité diabétique (peu fréquent). Fréquence basée sur l'essai d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire.
c) Groupement de terme couvrant également les événements indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire.
d) D'après les rapports post-commercialisation.

Essai de sécurité cardiovasculaire sur 2 ans
Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a (décrits à la rubrique 5.1).

Description de certaines réactions indésirables

Hypoglycémie
Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou à de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients, 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants.

Une hypoglycémie selon l'American Diabetes Association (ADA, association américaine du diabète) est survenue chez 11,3 % (0,3 événement/patient-année) des patients lorsque le sémaglutide 1 mg était ajouté à un inhibiteur du SGLT2 dans SUSTAIN 9 *versus* 2,0 % (0,04 événement/patient-année) des patients recevant le placebo. Une hypoglycémie sévère a été rapportée chez respectivement 0,7 % (0,01 événement/patient-année) et 0 % des patients.

Dans un essai de phase 3b de 40 semaines mené chez des patients recevant 1 mg et 2 mg de sémaglutide, la majorité des épisodes hypoglycémiques (45 épisodes sur 49) est survenue lorsque le sémaglutide était utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline. Globalement, il n'existe pas de risque accru d'hypoglycémie avec le sémaglutide de 2 mg.

Réactions indésirables gastro-intestinales
Des nausées sont survenues chez 17 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement.
Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide.

Dans un essai de phase 3b de 40 semaines mené chez des patients recevant 1 mg et 2 mg de sémaglutide, les nausées sont survenues en proportion similaire chez les patients traités par le sémaglutide de 1 mg et de 2 mg, respectivement. Les diarrhées et les vomissements sont survenues chez une proportion plus élevée de patients traités par le sémaglutide de 2 mg que de patients traités par le sémaglutide de 1 mg. Les réactions indésirables gastro-intestinales ont entrainé un arrêt du traitement en proportion similaire dans les groupes de traitement par le sémaglutide de 1 mg et de 2 mg.

En utilisation concomitante avec un inhibiteur du SGLT2 dans SUSTAIN 9, une constipation et un reflux gastro-œsophagien sont survenus respectivement chez 6,7 % et 4 % des patients traités par sémaglutide 1mg *versus* aucun événement chez les patients recevant le placebo. La prévalence de ces événements n'a pas diminué avec le temps.

Les patients atteints de gastroparésie peuvent présenter des effets gastro-intestinaux plus graves ou plus sévères lorsqu'ils sont traités par le sémaglutide.

Pancréatites aiguës
La fréquence rapportée des pancréatites aiguës confirmées par adjudication dans les études cliniques de phase 3a était respectivement de 0,3 % pour le sémaglutide et 0,2 % pour le comparateur. Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,5 % pour le sémaglutide et de 0,6 % pour le placebo (voir rubrique 4.4).

Complications liées à la rétinopathie diabétique
Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue.
La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %).

Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)
Les résultats de plusieurs grandes études épidémiologiques suggèrent que l'exposition au sémaglutide chez les adultes diabétiques de type 2 est associée à une augmentation d'environ deux fois du risque relatif de développer une NOIAN, ce qui correspond à environ un cas supplémentaire pour 10 000 patients-années de traitement.

Arrêt dû à un événement indésirable
L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale.

Réactions au site d'injection
Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité.

Immunogénicité
Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-3 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai.

Augmentation de la fréquence cardiaque
Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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

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

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage allant jusqu'à 4 mg en dose unique, et jusqu'à 4 mg en une semaine ont été rapportés lors des essais cliniques. La réaction indésirable la plus fréquemment rapportée était la nausée. Tous les patients se sont rétablis sans complications.

Il n'existe aucun antidote spécifique à un surdosage de sémaglutide. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient. Une période d'observation prolongée et un traitement de ces symptômes peuvent être nécessaire, en tenant compte de la longue demi-vie du sémaglutide d'environ 1 semaine (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), Code ATC : A10BJ06

Mécanisme d'action

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 présentant 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Le sémaglutide agit comme agoniste des récepteurs du GLP-1, qui se lie sélectivement et active le récepteur du GLP-1, la cible du GLP-1 natif.

Le GLP-1 est une hormone physiologique exerçant plusieurs effets sur la régulation du glucose et de l'appétit, sur le système cardiovasculaire et les reins. Les effets sur le glucose et l'appétit sont spécifiquement médiés via les récepteurs du GLP-1 dans le pancréas et le cerveau.

Le sémaglutide réduit la glycémie de façon glucose-dépendante en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon lorsque la glycémie est élevée. Le mécanisme de réduction de la glycémie entraîne également un léger retard de la vidange gastrique en début de phase postprandiale. Lors d'une hypoglycémie, le sémaglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion du glucagon.

Le sémaglutide réduit le poids corporel et la masse grasse en diminuant les apports énergétiques ; entrainant une réduction générale de l'appétit. En outre, le sémaglutide réduit la préférence pour les aliments à forte teneur en graisse.

Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans le cœur, le système vasculaire, le système immunitaire et les reins. Le mécanisme d'action du sémaglutide est probablement multifactoriel. Des effets indirects sont indiqués par l'effet bénéfique du sémaglutide sur les lipides plasmatiques, la baisse de la pression artérielle systolique et la réduction de l'inflammation selon des études cliniques, mais des effets directs sont probablement aussi impliqué. Lors d'études réalisées chez l'animal, le sémaglutide atténue le développement de l'athérosclérose en empêchant la progression de la plaque aortique et en réduisant l'inflammation dans la plaque.

Des données cliniques ont montré que le sémaglutide diminue l'albuminurie chez les patients atteints de maladie rénale.

Effets pharmacodynamiques

Toutes les évaluations pharmacodynamiques ont été effectuées au bout de 12 semaines de traitement (incluant l'augmentation de la dose) à l'état d'équilibre avec 1 mg de sémaglutide une fois par semaine.

Glycémie à jeun et postprandiale
Le sémaglutide réduit les concentrations de glucose à jeun et postprandiales. Chez les patients diabétiques de type 2, le traitement par 1 mg de sémaglutide a entraîné une réduction de la concentration de glucose en termes de variation absolue par rapport à l'inclusion (mmol/l) et de réduction relative par rapport au placebo (%) des concentrations de glucose à jeun (1,6 mmol/l ; réduction de 22 %), des concentrations de glucose postprandiales à 2 heures (4,1 mmol/l ; réduction de 37 %), de la concentration de glucose moyenne sur 24 heures (1,7 mmol/l ; réduction de 22 %) et des variations de glucose postprandiales sur 3 repas (0,6-1,1 mmol/l) comparé au placebo. Le sémaglutide a réduit la glycémie à jeun après la première dose.

Fonction bêta-cellulaire et sécrétion d'insuline
Le sémaglutide améliore la fonction bêta-cellulaire. En comparaison avec le placebo, le sémaglutide a amélioré la réponse insulinique de première

et deuxième phase en la multipliant par trois et par deux, respectivement, et a augmenté la capacité de sécrétion bêta-cellulaire maximale chez les patients diabétiques de type 2. De plus, le traitement par sémaglutide a augmenté les concentrations d'insuline à jeun en comparaison avec le placebo.

Sécrétion de glucagon
Le sémaglutide réduit les concentrations de glucagon à jeun et postprandiales. Chez les patients diabétiques de type 2, le sémaglutide a entraîné les réductions relatives suivantes du glucagon en comparaison avec le placebo : glucagon à jeun (8–21 %), réponse postprandiale du glucagon (14–15 %) et concentration moyenne de glucagon sur 24 heures (12 %).

Sécrétion de glucagon et d'insuline glucose-dépendante
Le sémaglutide a abaissé les concentrations élevées de glucose sanguin en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendante. Avec le sémaglutide, le taux de sécrétion d'insuline chez les patients diabétiques de type 2 était comparable à celui des sujets sains.

Pendant l'hypoglycémie induite et en comparaison avec le placebo, le sémaglutide n'a pas modifié la réponse contre-régulatoire d'augmentation du glucagon et n'a pas limité la baisse du peptide C chez les patients diabétiques de type 2.

Vidange gastrique
Le sémaglutide a entraîné un léger retard de la vidange gastrique au début de la phase postprandiale, réduisant ainsi la vitesse d'apparition du glucose dans la circulation après le repas.

Appétit, apport énergétique et choix des aliments
En comparaison avec le placebo, le sémaglutide a diminué de 18 à 35 % l'apport énergétique de 3 repas *ad libitum* consécutifs. Cette constatation a été étayée par une suppression de l'appétit induite par le sémaglutide à jeun et en phase postprandiale, un meilleur contrôle de l'alimentation, une diminution des envies alimentaires et une préférence relativement réduite pour les aliments à haute teneur en graisse.

Lipides à jeun et postprandiaux
En comparaison avec le placebo, le sémaglutide a diminué les concentrations de triglycérides et de cholestérol VLDL (lipoprotéines de très basse densité) à jeun de 12 % et 21 %, respectivement. La réponse postprandiale des triglycérides et du cholestérol VLDL à un repas à haute teneur en graisse a été réduite de > 40 %.

Électrophysiologie cardiaque (QTc)
L'effet du sémaglutide sur la repolarisation cardiaque a été testé lors d'un essai QTc approfondi. Le sémaglutide n'a pas prolongé les intervalles QTc à des niveaux de doses allant jusqu'à 1,5 mg à l'état d'équilibre.

Efficacité et sécurité cliniques

L'amélioration du contrôle glycémique, les réductions de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, la perte de poids et la réduction du risque de progression de la maladie rénale chronique font partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

L'efficacité et la sécurité de doses de 0,5 mg et de 1 mg de sémaglutide administrées une fois par semaine ont été évaluées lors de six essais randomisés contrôlés de phase 3a portant sur 7 215 patients diabétiques de type 2 (dont 4 107 traités par sémaglutide). Dans cinq essais (SUSTAIN 1–5) le critère principal était l'évaluation de l'efficacité glycémique, et dans un essai (SUSTAIN 6), le critère principal portait sur les résultats de l'évaluation cardiovasculaire.

L'efficacité et la sécurité du sémaglutide de 2 mg une fois par semaine ont été évaluées dans une étude de phase 3b (SUSTAIN FORTE) incluant 961 patients.

L'étude de phase 3b (SUSTAIN OPTIMIZE), incluant 573 patients, a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du sémaglutide 2 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine en complément d'une dose réduite d'insuline glargine comparé à l'insuline glargine dose-titrée seule.

De plus, un essai de phase 3b (SUSTAIN 7) incluant 1 201 patients a été réalisé pour comparer l'efficacité et la sécurité du sémaglutide de 0,5 mg et de 1 mg une fois par semaine au dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg une fois par semaine, respectivement. Un essai de phase 3b (SUSTAIN 9) a été réalisé pour étudier l'efficacité et la sécurité du sémaglutide en complément d'un traitement par inhibiteur du SGLT2.

Le traitement par sémaglutide a démontré une réduction durable, statistiquement supérieure et cliniquement significative de l'HbA_{1c} et du poids corporel jusqu'à 2 ans par rapport au placebo et aux traitements actifs de contrôle (sitagliptine, insuline glargine, exénatide à libération prolongée et dulaglutide).

L'efficacité du sémaglutide n'a pas été influencée par l'âge, le genre, l'origine ethnique, l'IMC à l'inclusion, le poids corporel (kg) à l'inclusion, l'ancienneté du diabète ni le niveau d'atteinte de la fonction rénale.

Les résultats ont ciblé la période sous traitement de tous les patients randomisés (les analyses étaient basées sur les modèles mixtes à mesures répétées ou à imputation multiple).

De plus, un essai de phase 3b (SUSTAIN 11) a été mené afin d'étudier l'effet du sémaglutide versus l'insuline asparte, tous deux en association à la metformine et à l'insuline glargine à dose optimale (100 U).

Un essai de phase 3b portant sur l'évaluation des effets rénaux (FLOW), portant sur 3 533 patients, a été mené afin d'étudier les effets du sémaglutide 1 mg une fois par semaine versus placebo sur la progression de la maladie rénale chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique.

Un essai de phase 3b portant sur la capacité fonctionnelle (STRIDE), incluant 792 patients, a été mené afin d'étudier les effets du sémaglutide 1 mg une fois par semaine versus placebo chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie artérielle périphérique.

Des informations détaillées sont fournies ci-dessous.

SUSTAIN 1 – Monothérapie
Lors d'un essai clinique contrôlé de 30 semaines en double aveugle versus placebo, 388 patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'activité physique ont été randomisés dans des groupes recevant 0,5 mg ou 1 mg de sémaglutide une fois par semaine ou un placebo.
Tableau 2 SUSTAIN 1 : résultats à la semaine 30

	Sémaglutide 0,5 mg	Sémaglutide 1 mg	Placebo
Population en intention de traiter (ITT) (n)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Inclusion (moyenne)	8,1	8,1	8,0
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-1,5	-1,6	0
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-1,4 [-1,7 ; -1,1][a]	-1,5 [-1,8 ; -1,2][a]	-
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	74	72	25
Glycémie à jeun (mmol/l)			
Inclusion (moyenne)	9,7	9,9	9,7
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-2,5	-2,3	-0,6
Poids corporel (kg)			
Inclusion (moyenne)	89,8	96,9	89,1
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-3,7	-4,5	-1,0
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-2,7 [-3,9 ; -1,6][a]	-3,6 [-4,7 ; -2,4][a]	-

[a]p < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité

SUSTAIN 2 – Sémaglutide versus sitagliptine respectivement en association avec 1 ou 2 antidiabétiques oraux (metformine et/ou thiazolidinediones)
Lors d'un essai clinique contrôlé de 56 semaines en double aveugle versus traitement actif, 1 231 patients ont été randomisés dans des groupes recevant 0,5 mg ou 1 mg de sémaglutide une fois par semaine ou 100 mg de sitagliptine une fois par jour, tous en association avec de la metformine (94 %) et/ou des thiazolidinediones (6 %).

Tableau 3 SUSTAIN 2 : résultats à la semaine 56

	Sémaglutide 0,5 mg	Sémaglutide 1 mg	Sitagliptine 100 mg
Population en intention de traiter (ITT) (n)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Inclusion (moyenne)	8,0	8,0	8,2
Variation entre l'inclusion et la semaine 56	-1,3	-1,6	-0,5
Différence par rapport à la sitagliptine [IC 95 %]	-0,8 [-0,9 ; -0,6][a]	-1,1 [-1,2 ; -0,9][a]	-
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	69	78	36
Glycémie à jeun (mmol/l)			
Inclusion (moyenne)	9,3	9,3	9,6
Variation entre l'inclusion et la semaine 56	-2,1	-2,6	-1,1
Poids corporel (kg)			
Inclusion (moyenne)	89,9	89,2	89,3
Variation entre l'inclusion et la semaine 56	-4,3	-6,1	-1,9
Différence par rapport à la sitagliptine [IC 95 %]	-2,3 [-3,1 ; -1,6][a]	-4,2 [-4,9 ; -3,5][a]	-

[a]p < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité

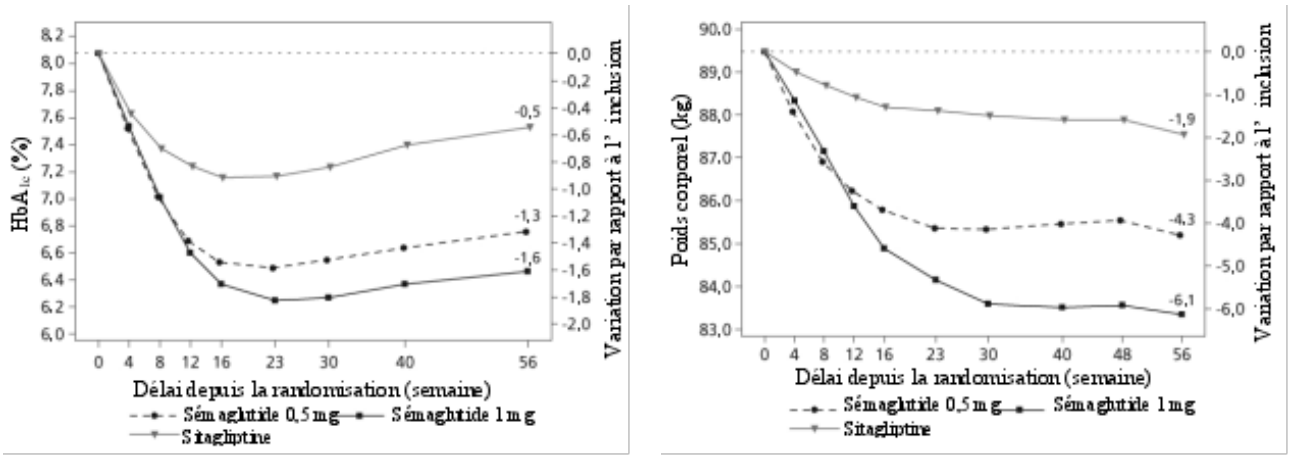


Figure 1 Variation moyenne de l'HbA_{1c} (%) et du poids corporel (kg) entre l'inclusion et la semaine 56

SUSTAIN 7 – Sémaglutide versus dulaglutide respectivement en association avec la metformine
Dans un essai ouvert de 40 semaines, 1 201 patients sous metformine ont été randomisés 1 : 1 : 1 : 1 à 0,5 mg de sémaglutide, 0,75 mg de dulaglutide, 1 mg de sémaglutide ou 1,5 mg de dulaglutide une fois par semaine respectivement. L'essai a comparé 0,5 mg de sémaglutide à 0,75 mg de dulaglutide et 1 mg de sémaglutide à 1,5 mg de dulaglutide.

Les troubles gastro-intestinaux ont été les effets indésirables les plus fréquents et se sont produits de manière proportionnelle chez les patients sous sémaglutide 0,5 mg (129 patients [43 %]), sémaglutide 1 mg (133 [44 %]) et dulaglutide 1,5 mg (143 [48 %]) ; moins de patients avaient de troubles gastro-intestinaux sous dulaglutide 0,75 mg (100 [33 %]).
À la semaine 40, l'augmentation de la fréquence cardiaque sous sémaglutide (0,5 mg et 1 mg) et sous dulaglutide (0,75 mg et 1,5 mg) était de 2,4 ; 4,0 et 1,6 ; 2,1 battements/min, respectivement.

Tableau 4 SUSTAIN 7 : résultats à la semaine 40

	Sémaglutide 0,5 mg	Sémaglutide 1 mg	Dulaglutide 0,75 mg	Dulaglutide 1,5 mg
Population en intention de traiter (ITT) (n)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Inclusion (moyenne)	8,3	8,2	8,2	8,2
Variation entre l'inclusion et la semaine 40	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Différence par rapport au dulaglutide [IC 95 %]	-0,4[b] [-0,6 ; -0,2][a]	-0,4[c] [-0,6 ; -0,3][a]	-	-
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	68	79	52	67
Glycémie à jeun (mmol/l)				
Inclusion (moyenne)	9,8	9,8	9,7	9,6
Variation entre l'inclusion et la semaine 40	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Poids corporel (kg)				
Inclusion (moyenne)	96,4	95,5	95,6	93,4
Variation entre l'inclusion et la semaine 40	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Différence par rapport au dulaglutide [IC 95 %]	-2,3[b] [-3,0 ; -1,5][a]	-3,6[c] [-4,3 ; -2,8][a]	-	-

[a]p <0,0001 (bilatéral) pour la supériorité
[b] sémaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg
[c] sémaglutide 1 mg vs dulaglutide 1,5 mg

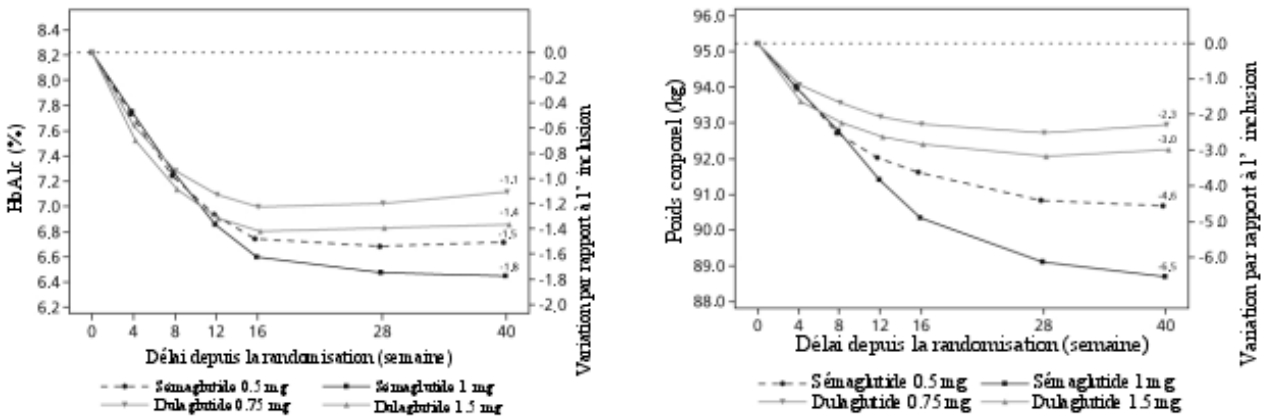


Figure 2 Variation moyenne de l'HbA_{1c} (%) et du poids corporel (kg) entre l'inclusion et la semaine 40

SUSTAIN 3 – Sémaglutide versus exénatide à libération prolongée respectivement en association avec la metformine ou la metformine plus sulfamide hypoglycémiant

Dans un essai en ouvert de 56 semaines, 813 patients sous metformine seule (49 %), metformine plus sulfamide hypoglycémiant (45 %) ou autre (6 %) ont été randomisés dans des groupes recevant 1 mg de sémaglutide ou 2 mg d'exénatide à libération prolongée une fois par semaine.

Tableau 5 SUSTAIN 3 : résultats à la semaine 56

	Sémaglutide 1 mg	**Exénatide à libération prolongée 2 mg**
Population en intention de traiter (ITT) (n)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Inclusion (moyenne)	8,4	8,3
Variation entre l'inclusion et la semaine 56	-1,5	-0,9
Différence par rapport à l'exénatide [IC 95 %]	-0,6 [-0,8 ; -0,4][a]	-
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	67	40
Glycémie à jeun (mmol/l)		
Inclusion (moyenne)	10,6	10,4
Variation entre l'inclusion et la semaine 56	-2,8	-2,0
Poids corporel (kg)		
Inclusion (moyenne)	96,2	95,4
Variation entre l'inclusion et la semaine 56	-5,6	-1,9
Différence par rapport à l'exénatide [IC 95 %]	-3,8 [-4,6 ; -3,0][a]	-

[a]p < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité

SUSTAIN 4 – Sémaglutide versus insuline glargine respectivement en association avec 1 ou 2 antidiabétiques oraux (metformine ou metformine et sulfamide hypoglycémiant)
Dans un essai comparateur en ouvert de 30 semaines, 1 089 patients ont été randomisés dans des groupes recevant 0,5 mg ou 1 mg de sémaglutide une fois par semaine ou de l'insuline glargine une fois par jour en association avec un traitement de fond par metformine (48 %) ou metformine et sulfamide hypoglycémiant (51 %).

Tableau 6 SUSTAIN 4 : résultats à la semaine 30

	Sémaglutide 0,5 mg	**Sémaglutide 1 mg**	**Insuline glargine**
Population en intention de traiter (ITT) (n)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Inclusion (moyenne)	8,1	8,2	8,1
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-1,2	-1,6	-0,8
Différence par rapport à l'insuline glargine [IC 95 %]	-0,4 [-0,5 ; -0,2][a]	-0,8 [-1,0 ; -0,7][a]	-
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	57	73	38
Glycémie à jeun (mmol/l)			
Inclusion (moyenne)	9,6	9,9	9,7
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-2,0	-2,7	-2,1
Poids corporel (kg)			
Inclusion (moyenne)	93,7	94,0	92,6
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-3,5	-5,2	+1,2
Différence par rapport à l'insuline glargine [IC 95 %]	-4,6 [-5,3 ; -4,0][a]	-6,34 [-7,0 ; -5,7][a]	-

[a]p < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité

SUSTAIN 5 – Sémaglutide versus placebo respectivement en association avec l'insuline basale
Lors d'un essai clinique contrôlé de 30 semaines en double aveugle versus placebo, 397 patients insuffisamment contrôlés par insuline basale avec ou sans metformine ont été randomisés dans des groupes recevant 0,5 mg ou 1 mg de sémaglutide une fois par semaine ou un placebo.

Tableau 7 SUSTAIN 5 : résultats à la semaine 30

	Sémaglutide 0,5 mg	Sémaglutide 1 mg	Placebo
Population en intention de traiter (ITT) (n)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Inclusion (moyenne)	8,4	8,3	8,4
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-1,4	-1,8	-0,1
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-1,4 [-1,6 ; -1,1][a]	-1,8 [-2,0 ; -1,5][a]	-
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	61	79	11
Glycémie à jeun (mmol/l)			
Inclusion (moyenne)	8,9	8,5	8,6
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-1,6	-2,4	-0,5
Poids corporel (kg)			
Inclusion (moyenne)	92,7	92,5	89,9
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-3,7	-6,4	-1,4
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-2,3 [-3,3 ; -1,3][a]	-5,1 [-6,1 ; -4,0][a]	-

[a]p < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité

SUSTAIN FORTE – Sémaglutide 2 mg versus sémaglutide 1 mg
Lors d'un essai de 40 semaines en double aveugle, 961 patients insuffisamment contrôlés par metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant ont été randomisés dans des groupes recevant 2 mg ou 1 mg de sémaglutide une fois par semaine.

Le traitement par sémaglutide de 2 mg a résulté en une réduction statistiquement supérieure de l'HbA_{1c} après 40 semaines de traitement par rapport au sémaglutide de 1 mg.

Tableau 8 SUSTAIN FORTE : résultats à la semaine 40

	Sémaglutide 1 mg	Sémaglutide 2 mg
Population en intention de traiter (ITT) (n)	481	480
HbA_{1c} (%)		
Inclusion (moyenne)	8,8	8,9
Variation entre l'inclusion et la semaine 40	-1,9	-2,2
Différence par rapport au sémaglutide à 1 mg [IC 95 %]	-	-0,2 [-0,4, -0,1][a]
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	58	68
Glycémie à jeun (mmol/l)		
Inclusion (moyenne)	10,9	10,7
Variation entre l'inclusion et la semaine 40	-3,1	-3,4
Poids corporel (kg)		
Inclusion (moyenne)	98,6	100,1
Variation entre l'inclusion et la semaine 40	-6,0	-6,9
Différence par rapport au sémaglutide à 1 mg [IC 95 %]	-	-0,9 [-1,7, -0,2][b]

[a]p < 0,001 (bilatéral) pour la supériorité
[b]p < 0,05 (bilatéral) pour la supériorité

SUSTAIN OPTIMIZE – Sémaglutide 2 mg en complément d'une dose réduite d'insuline glargine vs. insuline glargine dose-titrée seule
Dans un essai comparatif ouvert de 40 semaines, 573 patients atteints de diabète de type 2 et en situation de surpoids ou d'obésité (IMC ≥ 25 kg/m²) et recevant une dose d'insuline basale ≤ 40 U/jour ont été randomisés pour recevoir soit 2mg de sémaglutide par voie sous-cutanée une fois par semaine en complément d'une dose réduite d'insuline glargine soit l'insuline glargine dose-titrée seule. La dose d'insuline glargine a été réduite de 10 unités à l'initiation du sémaglutide ainsi qu'à chaque étape ultérieure d'escalade de dose, avec une titration maintenue pendant toute la durée de l'étude.

Le traitement par sémaglutide 2mg en complément d'une dose réduite d'insuline glargine a entrainé une réduction statistiquement supérieure de l'HbA_{1c}, du poids corporel et de la dose d'insuline basale journalière après 40 semaines de traitement par rapport à l'insuline glargine dose-titrée seule.

Table 9 SUSTAIN OPTIMIZE: résultats à la semaine 40

	Sémaglutide de 2mg en complément d'une dose réduite d'insuline glargine	**Insuline glargine (dose-titrée)**
Population en intention de traiter (ITT) (n)	288	285
HbA_{1c} (%)		
Inclusion (moyenne)	7,9	7,9
Variation entre l'inclusion et la semaine 40	-1,4	-0,6
Différence par rapport à l'insuline glargine [IC 95 %]	-0,74 [-0,90 ; -0,59][a]	-
Poids corporel (kg)		
Inclusion (moyenne)	93	95
Variation entre l'inclusion et la semaine 40	-8	0,5
Différence par rapport à l'insuline glargine [IC 95 %]	-8,5 [-9,52 ; -7,39][a]	-
Dose d'insuline journalière (U)		
Inclusion (moyenne)	26	26.5
Variation entre l'inclusion et la semaine 40 (%)	-17,8	104,1
Différence par rapport à l'insuline glargine [IC 95 %]	-121,9 [-143,1 ; -100,6][a]	-
Patients (%) atteignant une dose d'insuline à 0 U à la semaine 40	12,91	0,1
Patients (%) ayant obtenu une réduction de leur dose d'insuline d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion à la semaine 40	35,62	0,71

[a]p <0.0001 (bilatéral) pour la supériorité

SUSTAIN 9 – Sémaglutide versus placebo en complément d'un inhibiteur du SGLT2 ± metformine ou sulfamide hypoglycémiant
Lors d'un essai clinique contrôlé de 30 semaines en double aveugle *versus* placebo, 302 patients insuffisamment contrôlés par un inhibiteur du SGLT2 avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant ont été randomisés dans des groupes recevant 1,0 mg de sémaglutide une fois par semaine ou un placebo.

Tableau 10 SUSTAIN 9 : résultats à la semaine 30

	Sémaglutide 1 mg	Placebo
Population en intention de traiter (ITT) (n)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Inclusion (moyenne)	8,0	8,1
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-1,5	-0,1
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-1,4 [-1,6 ; -1,2][a]	-
Patients (%) ayant atteint une HbA_{1c} < 7 %	78,7	18,7
Glycémie à jeun (mmol/l)		
Inclusion (moyenne)	9,1	8,9
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-2,2	0,0
Poids corporel (kg)		
Inclusion (moyenne)	89,6	93,8
Variation entre l'inclusion et la semaine 30	-4,7	-0,9
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-3,8 [-4,7 ; -2,9][a]	-

[a]p < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité, après ajustement pour multiplicité sur la base de tests hiérarchiques de la valeur de l'HbA1c et du poids corporel

SUSTAIN 11 – Sémaglutide versus insuline asparte en association à l'insuline glargine + metformine
Lors d'un essai en ouvert de 52 semaines, 1 748 sujets présentant un diabète de type 2, insuffisamment contrôlé après une phase préliminaire de 12 semaines sous insuline glargine et metformine, ont été randomisés en 1:1 pour recevoir soit du sémaglutide une fois par semaine (0,5 mg ou 1,0 mg), soit de l'insuline asparte trois fois par jour. La population incluse avait un diabète de 13,4 ans en moyenne et une HbA_{1c} de 8,6 % en moyenne, avec une HbA_{1c} cible de 6,5 - 7,5 %.

Le traitement par sémaglutide a entraîné une réduction de l'HbA_{1c} en semaine 52 (-1,5 % pour le sémaglutide versus -1,2 % pour l'insuline asparte).

Le nombre d'épisodes hypoglycémiques sévères dans les deux bras de traitement était faible (4 épisodes avec sémaglutide versus 7 épisodes avec insuline asparte).

Le poids corporel initial moyen a diminué avec le sémaglutide (-4,1 kg) et a augmenté avec l'insuline asparte (+2,8 kg), et la différence estimée entre traitements était de -6,99 kg (IC à 95 % : -7,41 à -6,57) en semaine 52.

Association avec un sulfamide hypoglycémiant en monothérapie
Dans SUSTAIN 6 (voir sous-rubrique « Maladies cardiovasculaires »), 123 patients prenaient un sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à l'inclusion. L'HbA_{1c} à l'inclusion était de 8,2 %, 8,4 % et 8,4 % pour les groupes 0,5 mg de sémaglutide, 1 mg de sémaglutide et placebo, respectivement. À la semaine 30, la variation de l'HbA_{1c} était de -1,6 %, -1,5 % et 0,1 % dans les groupes 0,5 mg de sémaglutide, 1 mg de sémaglutide et placebo, respectivement.

Association avec de l'insuline prémélangée ± 1–2 ADO
Dans SUSTAIN 6 (voir sous-rubrique « Maladies cardiovasculaires »), 867 patients étaient sous insuline prémélangée (avec ou sans ADO) à l'inclusion. L'HbA_{1c} à l'inclusion était de 8,8 %, 8,9 % et 8,9 % pour les groupes 0,5 mg de sémaglutide, 1 mg de sémaglutide et placebo, respectivement. À la semaine 30, la variation de l'HbA_{1c} était de -1,3 %, -1,8 % et -0,4 % dans les groupes 0,5 mg de sémaglutide, 1 mg de sémaglutide et placebo, respectivement.

Maladies cardiovasculaires
Lors d'un essai en double aveugle de 104 semaines (SUSTAIN 6), 3 297 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire ont été randomisés dans des groupes recevant 0,5 mg ou 1 mg de sémaglutide une fois par semaine ou un placebo correspondant, tous en association au traitement standard avec un suivi de 2 ans. Au total, 98 % des patients ont terminé l'essai, et le statut vital de 99,6 % des patients était connu à la fin de l'essai.

La répartition démographique de la population de l'essai était la suivante : 1 598 patients (48,5 %) ≥ 65 ans, 321 (9,7 %) ≥ 75 ans et 20 (0,6 %) ≥ 85 ans. 2 358 patients présentaient une fonction rénale normale ou une légère insuffisance rénale, 832 une insuffisance rénale modérée et 107, une insuffisance rénale sévère ou au stade terminal. Les patients comptaient 61 % d'hommes, l'âge moyen était de 65 ans et l'IMC moyen de 33 kg/m^2. L'ancienneté moyenne du diabète était de 13,9 ans.

Le critère primaire était le délai de survenue depuis la randomisation du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal ou accident vasculaire cérébral non-fatal.

Le nombre total de composants primaires des critères MACE était de 254, dont 108 (6,6 %) avec le sémaglutide et 146 (8,9 %) avec un placebo. Voir figure 4 pour des résultats concernant les critères cardiovasculaires primaires et secondaires. Le traitement par sémaglutide a entraîné une réduction de 26 % du risque concernant le critère composite primaire : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal ou accident vasculaire cérébral non-fatal. Le nombre total de décès cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde non-fatals et d'accidents vasculaires cérébraux non-fatals était de 90, 111, et 71, respectivement, dont 44 (2,7 %), 47 (2,9 %), et 27 (1,6 %), respectivement, sous sémaglutide (figure 4). La réduction du risque concernant le critère composite primaire était principalement due à une baisse du taux d'accidents vasculaires cérébraux non-fatals (39%) et d'infarctus du myocarde non-fatals (26%) (figure 3).

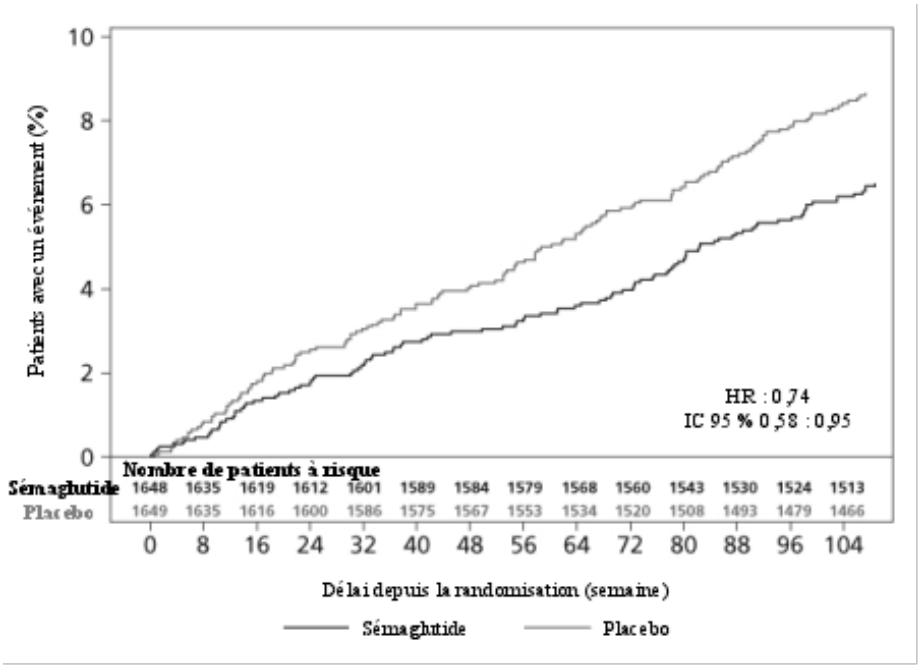


Figure 3 Représentation Kaplan-Meier du délai de survenue du premier événement composite : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal ou accident vasculaire cérébral non-fatal (SUSTAIN 6)

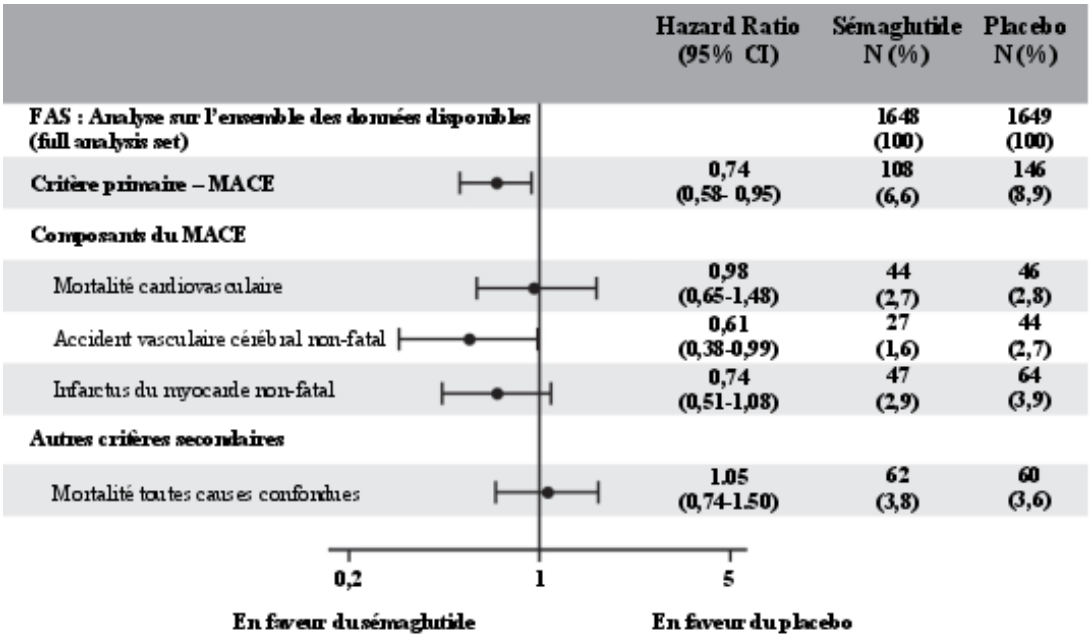


Figure 4 Graphique en forêt : analyses du délai de survenue du premier événement composite, de ses composants et de mortalité toutes causes confondues (SUSTAIN 6)

Il a été observé 158 événements d'apparition ou d'aggravation de néphropathie. Le hazard ratio [IC 95 %] concernant le délai d'apparition de la néphropathie (apparition d'une macroalbuminurie persistante, doublement persistant de la créatinine sérique, besoin d'une thérapie de remplacement rénal continue et décès dû à une maladie rénale) était de 0,64 [0,46 ; 0,88], s'expliquant par l'apparition d'une macroalbuminurie persistante.

Lors d'un essai en double aveugle de 52 semaines (STRIDE, NCT04560998), 792 patients atteints de DT2 et de MAP avec une claudication intermittente de stade IIa selon la classification de Fontaine ont été randomisés dans des groupes recevant 1 mg de sémaglutide une fois par semaine ou un placebo correspondant, en association avec le traitement standard. Le critère d'évaluation principal était la variation de la distance de marche maximale parcourue sur un tapis roulant à charge constante entre l'inclusion et la semaine 52. Les critères d'évaluation secondaires de confirmation étaient la variation du score au questionnaire de qualité de vie vasculaire (VascuQoL-6) entre l'inclusion et la semaine 52 et la variation de la distance de marche sans douleur entre l'inclusion et la semaine 52. VascuQoL-6 est un questionnaire qui comporte les domaines douleur, impact social et émotionnel et limitations des activités. Le score est compris entre 6 et 24, des scores plus élevés indiquant un meilleur état de santé. L'âge moyen de la population étudiée était de 67 ans et 75,4 % des patients étaient de sexe masculin. L'IMC moyen était de 29,6 kg/m^2 et la durée moyenne du diabète était de 13,3 ans.

Au cours de l'étude STRIDE, le traitement par 1 mg de sémaglutide une fois par semaine a entraîné une amélioration statistiquement significative des résultats de capacité fonctionnelle (distance de marche maximale, distance de marche sans douleur) ainsi que des symptômes rapportés par les patients et des impacts de la claudication intermittente (score total VascuQoL-6) à la semaine 52 par rapport au placebo. L'amélioration relative de 13 % représente une variation médiane de la distance de marche maximale de 26 mètres sur un tapis roulant à charge constante [IC 95 % : 12 – 41] (tableau 11).

Tableau 11 : Résultats de capacité fonctionnelle et score total VascuQoL-6 dans l'étude STRIDE

Intention de traiter[a]	**Ozempic N = 396**	**Placebo N = 396**
Distance de marche maximale (mètres)		
Semaine 52		
Médiane à l'inclusion[b]	184,50	185,75
Ratio entre la valeur à 52 semaines et la valeur médiane à l'inclusion	1,21	1,08
Ratio entre les traitements (estimation HL) [IC 95 %][c]	1,13 [1,056 ; 1,211]*	
Patients (%) présentant une variation intra-patient significative[d]	49,1	35,1
Distance de marche sans douleur (mètres), semaine 52		
Médiane à l'inclusion[b]	119,00	109,00
Ratio entre la valeur à 52 semaines et la valeur médiane à l'inclusion	1,21	1,10
Ratio entre les traitements (estimation HL) [IC 95 %][c]	1,11 [1,033 ; 1,197]*	
Score total VascuQoL-6, semaine 52		
Médiane à l'inclusion	15,0	15,0
Variation par rapport à la médiane à l'inclusion	2,0	1,0
Différence entre les traitements (estimation HL) [IC 95 %][c]	1,00 [0,478 ; 1,518]*	

HL = estimation de Hodges-Lehmann du décalage de localisation (médiane de toutes les différences appariées entre le sémaglutide et le placebo) ; IC = intervalle de confiance ; MAP = maladie artérielle périphérique.
[a] La population en intention de traiter inclut tous les patients randomisés. Les données manquantes à la semaine 52 en raison du décès ou d'une incapacité physique à réaliser les évaluations sur tapis roulant ont été gérées au moyen d'une stratégie composite. Les données manquantes pour d'autres motifs lors des visites post-inclusion ont été imputées par imputation multiple au sein des groupes définis en fonction du traitement randomisé et du statut d'achèvement à la semaine 52.
[b] La valeur à l'inclusion a été définie comme la moyenne des mesures de la distance de marche réalisées lors de la visite d'inclusion (semaine 0).
[c] Les IC 95 % ont été estimés à l'aide de la méthode de Hodges-Lehmann.
[*] $p < 0,05$ (bilatéral) pour la supériorité du sémaglutide versus placebo, obtenu par un test de la somme des rangs de Wilcoxon, après ajustement pour multiplicité.
[d] La variation intra-patient significative de la distance de marche maximale à la semaine 52 est définie comme une amélioration d'au moins 1,2 (20 %) par rapport à la distance de marche à l'inclusion. Ces estimations ont été obtenues par l'analyse ancrée basée sur l'amélioration d'une catégorie à l'échelle PGI-S (impression globale de sévérité du patient). Le critère d'évaluation binaire a été analysé au moyen d'un modèle de régression logistique avec le traitement randomisé comme facteur fixe.

Résultats rénaux
Lors d'un essai en double aveugle évaluant les effets rénaux (FLOW), 3 533 patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique avec un DFGe compris entre 50 et 75 ml/min/1,73 m^2 et un RAC > 300 et < 5 000 mg/g ou un DFGe compris entre 25 et < 50 ml/min/1,73 m^2 et un RAC > 100 et < 5 000 mg/g ont été randomisés dans des groupes recevant 1 mg de sémaglutide une fois par semaine ou un placebo correspondant, en association au traitement standard.
L'étude a été arrêtée précocement pour efficacité après l'analyse intermédiaire planifiée sur la base d'une recommandation du comité indépendant de surveillance des données. Le suivi médian était de 40,9 mois.
L'âge moyen de la population était de 66,6 ans et les patients comptaient 69,7 % d'hommes. L'IMC initial moyen était de 32,0 kg/m^2. L'ancienneté moyenne du diabète à l'inclusion était de 17,4 ans et l'HbA_{1c} initial moyen était de 7,8 % (61,5 mmol/mol). Le DFGe initial moyen était de 47 ml/min/1,73 m^2 et le RAC médian était de 568 mg/g. À l'inclusion, environ 95 % des patients étaient traités par inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et 16 % par inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2).

Le sémaglutide a été supérieur au placebo, en association au traitement standard, en termes de prévention du critère composite primaire : réduction persistante ≥ 50 % du DFGe, apparition d'un DFGe persistant < 15 ml/min/1,73 m^2, initiation d'un traitement de suppléance rénale chronique, mortalité rénale ou mortalité cardiovasculaire avec un hazard ratio de 0,76 [IC 95 % : 0,66 ; 0,88] correspondant à une réduction du risque relatif de progression de la maladie rénale de 24 % (voir figure 5). Les composants individuels du critère composite primaire ont contribué à l'effet du

traitement mais les décès d'origine rénale ont été peu nombreux (voir figure 6).
Le sémaglutide s'est révélé supérieur au placebo, en association au traitement standard, en termes de réduction du taux annuel de variation du DFGe, avec une différence estimée entre les traitements de 1,16 ml/min/1,73 m^2/an [IC 95 % ; 0,86 ; 1,47]. Le traitement par sémaglutide a amélioré la survie globale avec une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues (voir figure 6).

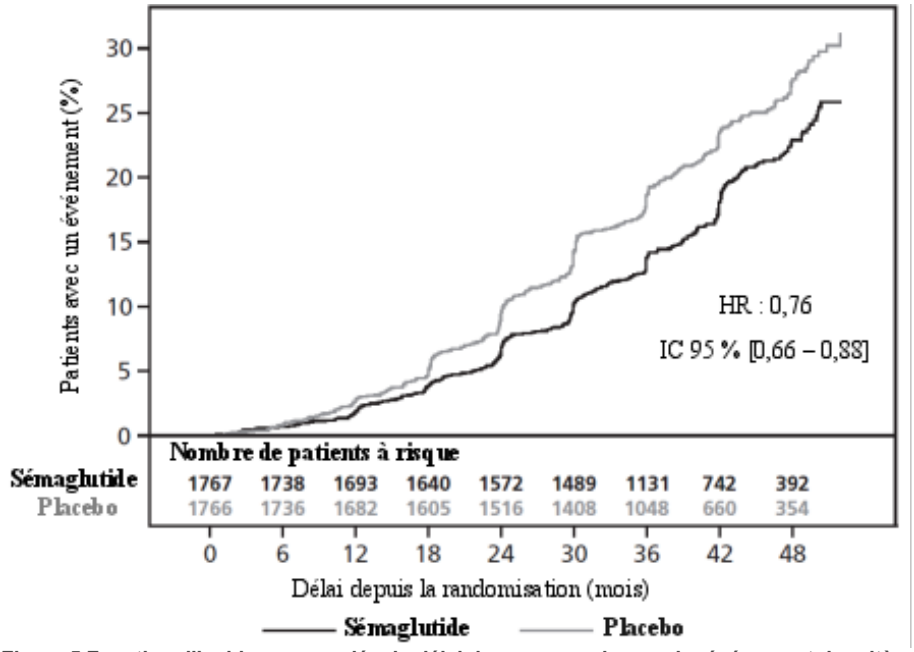


Figure 5 Fonction d'incidence cumulée du délai de survenue du premier événement du critère composite primaire : apparition d'une réduction persistante ≥ 50 % du DFGe, apparition d'un DFGe persistant < 15 ml/min/1,73 m^2, initiation d'un traitement de suppléance rénale chronique, mortalité rénale ou cardiovasculaire (FLOW)

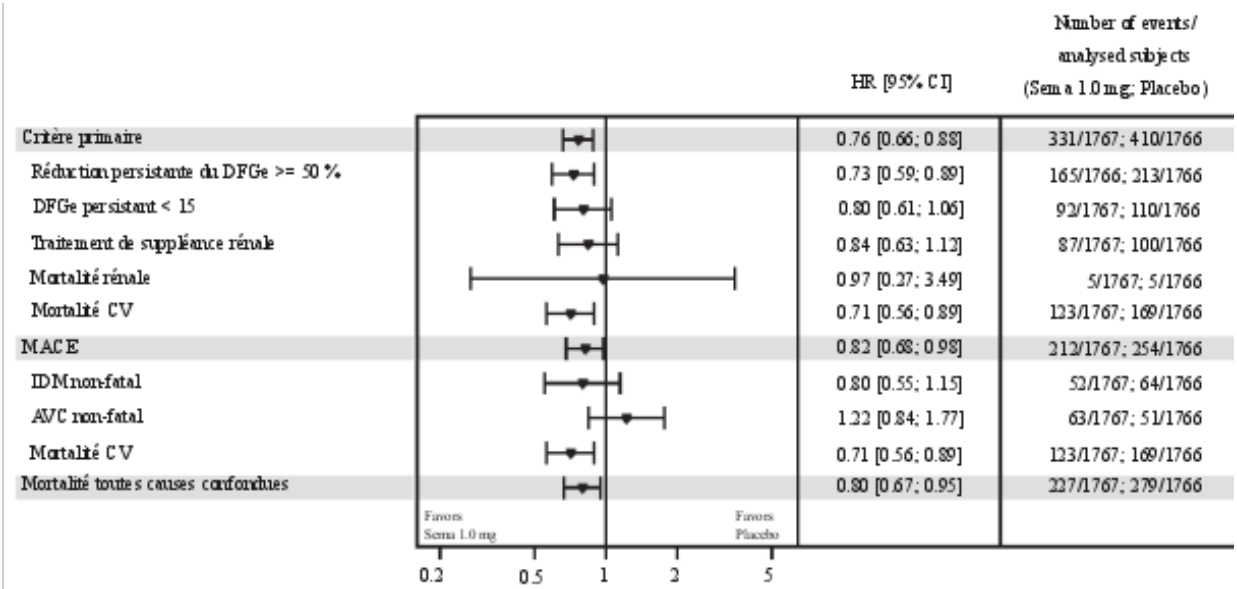


Figure 6 Graphique en forêt : analyses du délai de survenue du premier événement du critère composite primaire et de ses composants, du premier MACE et de ses composants et de mortalité toutes causes confondues (FLOW)

Poids corporel
Après un an de traitement, une perte de poids de ≥ 5 % et ≥ 10 % a été obtenue chez davantage de patients sous 0,5 mg (46 % et 13 %) et 1 mg de sémaglutide (52 – 62 % et 21 – 24 %) par rapport aux comparateurs actifs sitagliptine (18 % et 3 %) et exénatide à libération prolongée (17 % et 4 %).

Dans un essai de 40 semaines versus dulaglutide, une perte de poids ≥ 5 % et ≥ 10 % a été obtenue chez davantage de patients sous sémaglutide 0,5 mg (44 % et 14 %) par rapport au dulaglutide 0,75 mg (23 % et 3 %) et sous sémaglutide 1 mg (jusqu'à 63 % et 27 %) par rapport au dulaglutide 1,5 mg (30 % et 8 %).

Une réduction significative et durable du poids corporel entre l'inclusion et la semaine 104 a été observée avec 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide vs 0,5 mg et 1 mg de placebo, en association avec un traitement standard (-3,6 kg et -4,9 kg vs -0,7 kg et -0,5 kg, respectivement) dans l'étude SUSTAIN 6.

Lors de l'essai FLOW évaluant les effets rénaux, le traitement par 1 mg de sémaglutide a entraîné une réduction durable du poids corporel à la semaine 104 vs placebo, en association avec un traitement standard (-5,6 kg avec le sémaglutide et -1,4 kg avec le placebo).

Pression artérielle
Des réductions significatives de la pression artérielle systolique moyenne ont été observées en cas d'utilisation de 0,5 mg (3,5 - 5,1 mmHg) et de 1 mg de sémaglutide (5,4 – 7,3 mmHg) en association avec des antidiabétiques oraux ou de l'insuline basale. Pour la pression artérielle diastolique, aucune différence significative n'a été constatée entre le sémaglutide et les comparateurs. Les réductions observées concernant la pression artérielle systolique pour le sémaglutide de 2 mg et de 1 mg à la semaine 40 étaient de -5,3 mmHg et de -4,5 mmHg, respectivement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ozempic dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique diabétique de type 2 (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En comparaison avec le GLP-1 natif, le sémaglutide a une demi-vie prolongée d'environ une semaine, ce qui permet de l'administrer en sous-cutanée une fois par semaine. Le principal mécanisme d'action prolongée est la liaison à l'albumine, qui entraîne une baisse de la clairance rénale et une protection contre la dégradation métabolique. De plus, le sémaglutide est stabilisé de manière à éviter la dégradation par l'enzyme DPP-4.

Absorption

La concentration maximale a été atteinte 1 à 3 jours après administration de la dose. L'exposition à l'état d'équilibre a été atteinte après 4 à 5 semaines d'administration une fois par semaine. Chez les patients diabétiques de type 2, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée de 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide étaient d'environ 16 nmol/l et 30 nmol/l, respectivement. Dans l'étude comparant le sémaglutide de 1 mg et de 2 mg, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient de 27 nmol/l et de 54 nmol/l, respectivement. L'exposition au sémaglutide a augmenté de manière dose-proportionnelle pour des doses de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. La biodisponibilité absolue du sémaglutide par voie sous-cutanée était de 89 %.

Distribution

Le volume de distribution moyen du sémaglutide après administration sous-cutanée chez des patients diabétiques de type 2 était d'environ 12,5 l. Le sémaglutide était fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99 %).

Biotransformation

Avant l'excrétion, le sémaglutide est fortement métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique et bêta-oxydation séquentielle de la chaîne latérale des acides gras. L'enzyme endopeptidase neutre (EPN) interviendrait dans le métabolisme du sémaglutide.

Élimination

Dans un essai utilisant une dose sous-cutanée unique de sémaglutide radiomarqué, il a été observé que les voies d'excrétion principales des métabolites du sémaglutide étaient via l'urine et les fèces ; environ 2/3 des métabolites du sémaglutide étaient excrétés dans l'urine et environ 1/3 dans les fèces. Approximativement 3 % de la dose a été excrétée sous la forme de sémaglutide intact dans l'urine. Chez des patients diabétiques de type 2, la clairance du sémaglutide était d'environ 0,05 l/h. Avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine, le sémaglutide restera présent dans la circulation pendant approximativement 5 semaines après la dernière dose.

Population particulière

Sujets âgés
L'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du sémaglutide, selon les données des études de phase 3a portant sur des patients de 20 à 86 ans.

Genre et origine ethnique
Le genre et l'origine ethnique (Blanc, Noir, Afro-Américain, Asiatique, Hispanique ou Latino, non-Hispanique ou non-Latino) n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du sémaglutide.

Poids corporel
Le poids corporel influence l'exposition au sémaglutide. Un poids corporel plus élevé diminue l'exposition ; une différence de 20 % de poids corporel entre les patients entraîne une différence d'environ 16 % de l'exposition. Des doses de sémaglutide de 0,5 mg et de 1 mg assurent une exposition systémique adéquate à un poids corporel compris entre 40 et 198 kg.

Insuffisance rénale
L'insuffisance rénale n'a pas affecté la pharmacocinétique du sémaglutide de manière cliniquement significative. Cela a été observé avec une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide chez des patients présentant des degrés divers d'insuffisance rénale (légère, modérée, sévère ou patients dialysés) en comparaison avec des sujets à la fonction rénale normale. Cela a également été observé chez des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale sur la base de données d'études de phase 3a, bien que l'expérience ait été limitée chez des patients atteints de maladie rénale au stade terminal.

Insuffisance hépatique
L'insuffisance hépatique n'a eu aucun impact sur l'exposition au sémaglutide. La pharmacocinétique du sémaglutide a été évaluée chez des patients présentant des degrés divers d'insuffisance hépatique (légère, modérée, sévère) en comparaison avec des sujets présentant une fonction hépatique normale dans le cadre d'un essai utilisant une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide.

Population pédiatrique
Le sémaglutide n'a pas été étudié dans la population pédiatrique.

Immunogénicité
Des anticorps dirigés contre le sémaglutide lors d'un traitement par sémaglutide de 1 mg ou de 2,4 mg sont apparus peu fréquemment (voir rubrique 4.8) et la réponse n'a pas semblée influencer la pharmacocinétique du sémaglutide.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde observées chez les rongeurs constituent un effet spécifique à la classe des agonistes des récepteurs du GLP-1. Lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris, le sémaglutide a provoqué des tumeurs des cellules C de la thyroïde à des expositions cliniquement significatives. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été observé. Les tumeurs des cellules C chez les rongeurs sont dues à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est considérée comme faible mais ne peut pas être complètement exclue.

Lors d'études de fertilité chez le rat, le sémaglutide n'a pas affecté les performances d'accouplement ni la fertilité des mâles. Chez le rat femelle, une prolongation du cycle œstrien et une faible baisse du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel.

Lors d'études du développement embryo-fœtal chez le rat, le sémaglutide a entraîné une embryotoxicité à des expositions inférieures aux niveaux cliniquement significatifs. Le sémaglutide a entraîné une nette réduction du poids maternel et une diminution de la croissance et de la survie embryonnaires. Chez les fœtus, des malformations viscérales et squelettiques majeures ont été observées, notamment des effets sur les os longs, les côtes, les vertèbres, la queue, les vaisseaux sanguins et les ventricules cérébraux. Des évaluations mécanistes ont indiqué que l'embryotoxicité impliquait une anomalie médiée par les récepteurs du GLP-1 au niveau de l'apport de nutriments à l'embryon via le sac vitellin du rat. En raison des différences d'anatomie et de fonction du sac vitellin entre les espèces, et en raison de l'absence d'expression des récepteurs du GLP-1 dans le sac vitellin des primates non humains, ce mécanisme n'est probablement pas pertinent chez l'homme. Cependant, un effet direct du sémaglutide sur le fœtus ne peut être exclu.

Lors d'études de toxicité pour le développement chez le lapin et le singe cynomolgus, une augmentation des fausses couches et une légère hausse de l'incidence des anomalies fœtales ont été observées à des expositions cliniquement significatives. Ces résultats coïncidaient avec une nette réduction du poids maternel allant jusqu'à 16 %. Il n'est pas établi si ces effets sont liés à la réduction de consommation d'aliments par la mère en tant qu'effet direct du GLP-1.

La croissance et le développement postnataux ont été évalués chez le singe cynomolgus. Les nourrissons étaient légèrement plus petits à la mise bas, mais ont récupéré pendant l'allaitement.

Chez les jeunes rats mâles et femelles, le sémaglutide a retardé la maturation sexuelle. Ces retards n'ont eu aucun impact sur la fertilité ou la capacité de reproduction des deux sexes, ni sur la capacité des femelles à maintenir une grossesse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stylo prérempli

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

Seringue préremplie

Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Stylo prérempli

Avant la première utilisation

3 ans

Après la première ouverture

Durée de conservation en cours d'utilisation

Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg (stylos de 4 doses)
6 semaines.

Ozempic 0,5 mg et 1 mg (stylos de 8 doses)
8 semaines

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler Ozempic. Conserver le capuchon sur le stylo lorsqu'il n'est pas utilisé, afin de le protéger de la lumière.

Seringue préremplie

2 ans.

Ozempic peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale de 28 jours à une température ne dépassant pas 30 °C. La seringue doit être jetée si elle a été conservée en dehors du réfrigérateur pendant plus de 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.
Ne pas congeler Ozempic.

Stylo prérempli

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

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

Seringue préremplie

Conserver la seringue dans l'emballage d'origine afin de la protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Stylo prérempli

Cartouche de 1,5 ml ou 3 ml (verre de type 1) fermée d'un côté par un piston en caoutchouc (chlorobutyle) et de l'autre par un capuchon en aluminium avec un opercule en caoutchouc stratifié (bromobutyle/polyisoprène) inséré. La cartouche est assemblée dans un stylo prérempli jetable en polypropylène, polyoxyméthylène, polycarbonate et acrylonitrile butadiène styrène.

Seringue préremplie

Seringue de 1 ml en verre (verre de type I) munie d'une aiguille en acier inoxydable, d'un protège-aiguille rigide (type II/polyisoprène) et d'un piston en caoutchouc (type I/chlorobutyle). La seringue préremplie est assemblée avec une tige de piston en polypropylène et une collerette de préhension en polypropylène.

Présentations

Stylo prérempli

Ozempic 0,25 mg, solution injectable
Chaque stylo prérempli contient 1,5 ml de solution, délivrant 4 doses de 0,25 mg.
1 stylo prérempli et 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique

Ozempic 0,5 mg, solution injectable
1,5 ml : Chaque stylo prérempli contient 1,5 ml de solution, délivrant 4 doses de 0,5 mg.
1 stylo prérempli et 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique
3 stylos préremplis et 12 aiguilles NovoFine Plus à usage unique

3 ml : Chaque stylo prérempli contient 3 ml de solution, délivrant 4 doses de 0,5 mg.
1 stylo prérempli et 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique
3 stylos préremplis et 12 aiguilles NovoFine Plus à usage unique

3 ml : Chaque stylo prérempli contient 3 ml de solution, délivrant 8 doses de 0,5 mg.
1 stylo prérempli et 8 aiguilles NovoFine Plus à usage unique

Ozempic 1 mg, solution injectable
Chaque stylo prérempli contient 3 ml de solution, délivrant 4 doses de 1 mg.
1 stylo prérempli et 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique
3 stylos préremplis et 12 aiguilles NovoFine Plus à usage unique

Chaque stylo prérempli contient 3 ml de solution, délivrant 8 doses de 1 mg.
1 stylo prérempli et 8 aiguilles NovoFine Plus à usage unique

Ozempic 2 mg, solution injectable
Chaque stylo prérempli contient 3 ml de solution, délivrant 4 doses de 2 mg.
1 stylo prérempli et 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique
3 stylos préremplis et 12 aiguilles NovoFine Plus à usage unique

Seringue préremplie

Ozempic 0,25 mg, solution injectable
Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml de solution, délivrant 1 dose de 0,25 mg.
4 seringues préremplies.

Ozempic 0,5 mg, solution injectable
Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml de solution, délivrant 1 dose de 0,5 mg.
4 seringues préremplies.

Ozempic 1 mg, solution injectable
Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml de solution, délivrant 1 dose de 1 mg.
4 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ozempic ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore ou presque incolore.

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

Tout médicament non utilisé et autres déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

Stylo prérempli

Le patient doit être averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection et conserver le stylo sans aiguille attachée. Ceci pourra prévenir le risque d'obstruction des aiguilles, de contamination, d'infection, de fuite de la solution et de dose incorrecte.

Le stylo est réservé à l'utilisation par un seul patient.

Ozempic peut être administré avec des aiguilles jetables de 30 G, 31 G et 32 G d'une longueur maximale de 8 mm.

Seringue préremplie

La seringue est à usage unique.

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

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1251/002
EU/1/17/1251/003
EU/1/17/1251/004
EU/1/17/1251/005
EU/1/17/1251/006
EU/1/17/1251/010
EU/1/17/1251/011
EU/1/17/1251/012
EU/1/17/1251/013
EU/1/17/1251/014
EU/1/17/1251/015
EU/1/17/1251/016
EU/1/17/1251/017
EU/1/17/1251/018

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

Date de première autorisation : 08 février 2018
Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2026

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