

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

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.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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.

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.

*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 études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, 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.

La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées.

Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione 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. Toutefois, lors de l'initiation d'un traitement par Ozempic en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

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.

Populations particulières

Sujets âgés

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 (voir rubrique 5.2).

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 des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (voir rubrique 5.2).

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

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

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.

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.

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

Le sémaglutide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique. Le sémaglutide n'est pas un substitut de l'insuline.

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.

Effets gastro-intestinaux

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 susceptible de détériorer la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

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.

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' $ASC_{0-60 \text{ min}}$ 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 ($ASC_{0-5 \text{ h}}$) n'a pas été affectée. 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

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, 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 au 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 3a chez les patients diabétiques de type 2 (décrit plus en détail à la rubrique 5.1). La fréquence des réactions indésirables 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 : ($\geq 1/10$) ; fréquent : ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare : ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) et très rare : ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Réactions indésirables lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie ^a en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant	Hypoglycémie ^a en cas d'utilisation avec d'autres ADO Diminution de l'appétit		
Affections du système nerveux		Vertiges	Dysgueusie	
Affections oculaires		Complications de la rétinopathie diabétique ^b		
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		
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire		
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 agents intravitreux, hémorragie vitreuse, cécité diabétique (peu fréquent). Fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires.

Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires 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 hypoglycémiantes.

Réactions indésirables gastro-intestinales

Des nausées sont survenues chez 17,0 % 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.

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 (3,0 %) 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 %).

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 (1-2 %) 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 – voir [Annexe V](#).

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 nécessaires, 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, ainsi que sur le système cardiovasculaire. 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 ; entraînant 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 sémaglutide exerce un effet bénéfique sur les lipides plasmatiques, abaisse la pression artérielle systolique et réduit l'inflammation selon des études cliniques. 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.

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 insulinaire de première et deuxième phases 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 supra-thérapeutiques (jusqu'à 1,5 mg à l'état d'équilibre).

Efficacité et sécurité cliniques

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires font, l'un et l'autre, partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

L'efficacité et la sécurité de doses de 0,5 mg et de 1 mg d'Ozempic 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.

Un essai supplémentaire incluant 1 201 patients a été réalisé pour comparer l'efficacité et la sécurité de Ozempic 0,5 mg et 1 mg une fois par semaine au dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg une fois par semaine, respectivement.

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.

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 d'Ozempic 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	-

^ap < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité

SUSTAIN 2 – Ozempic 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 d'Ozempic 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	-2,3 [-3,1 ; -1,6] ^a	-4,2 [-4,9 ; -3,5] ^a	-

sitagliptine [IC 95 %]			
------------------------	--	--	--

^ap < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité

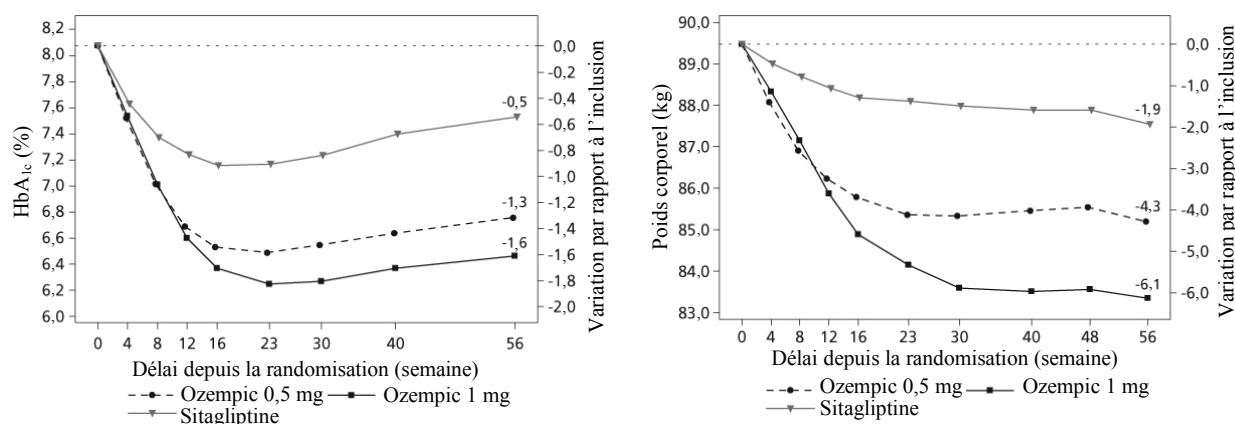


Figure 1 Variation moyenne de l'HbA_{1c} (%) et du poids corporel (kg) entre l'inclusion et la semaine 56

SUSTAIN 7 – Ozempic 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 d'Ozempic, 0,75 mg de dulaglutide, 1 mg d'Ozempic ou 1,5 mg de dulaglutide une fois par semaine respectivement. L'essai a comparé 0,5 mg d'Ozempic à 0,75 mg de dulaglutide et 1 mg d'Ozempic 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 Ozempic 0,5 mg (129 patients [43 %]), Ozempic 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 pour Ozempic (0,5 mg et 1 mg) et de 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	-2,3 ^b	-3,6 ^c	-	-

au dulaglutide [IC 95 %]	[-3,0 ; -1,5] ^a	[-4,3 ; -2,8] ^a	
--------------------------	----------------------------	----------------------------	--

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

^b Ozempic 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg

^c Ozempic 1 mg vs dulaglutide 1,5 mg

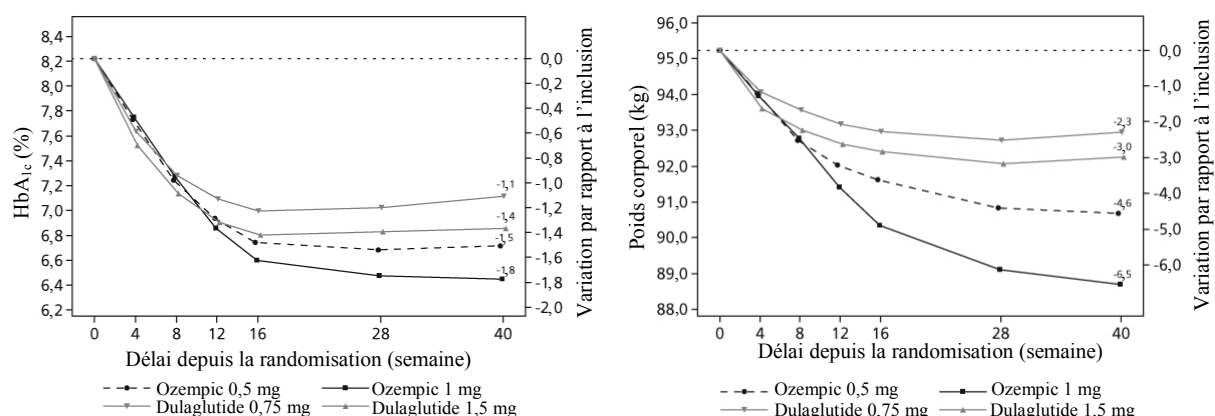


Figure 2 Variation moyenne de l'HbA_{1c} (%) et du poids corporel (kg) entre l'inclusion et la semaine 40

SUSTAIN 3 – Ozempic versus exenatide 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 d'Ozempic 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 – Ozempic 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 d'Ozempic 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	-

^ap < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité

SUSTAIN 5 – Ozempic 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 d'Ozempic 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	-

^ap < 0,0001 (bilatéral) pour la supériorité

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 d'Ozempic, 1 mg d'Ozempic 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 d'Ozempic, 1 mg d'Ozempic 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 d'Ozempic, 1 mg d'Ozempic 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 d'Ozempic, 1 mg d'Ozempic 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 d'Ozempic 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/m². 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).

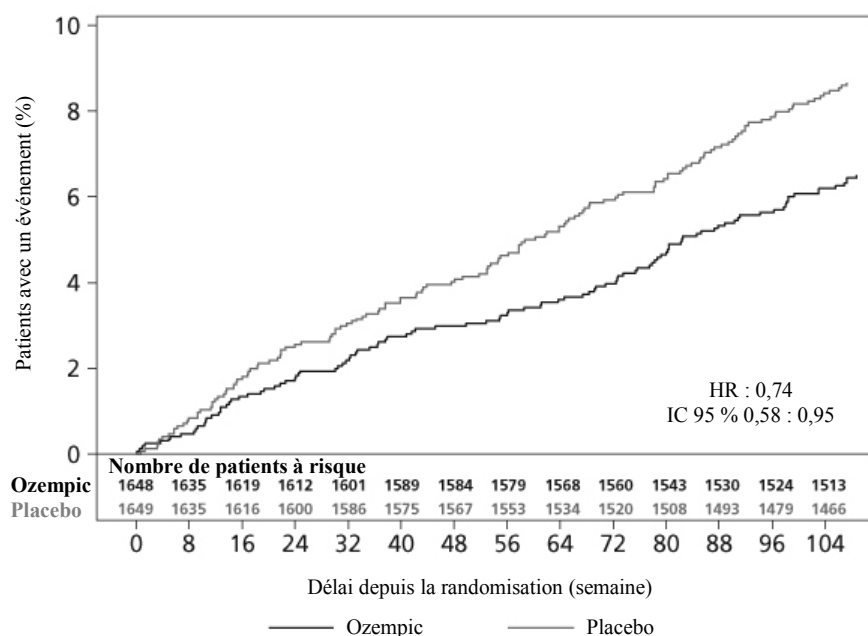


Figure 3 Représentation Kaplan-Meier du délai de survenue du premier événement composite : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal ou accident vasculaire cérébral non-fatal (SUSTAIN 6)

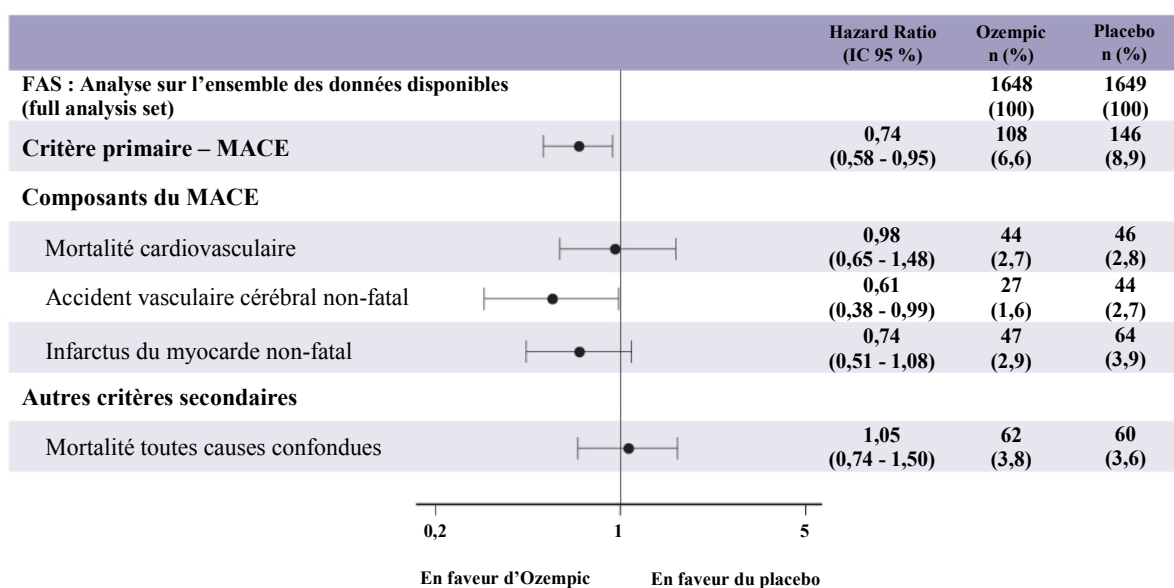


Figure 4 Graphique en forêt : analyses du délai de survenue du premier événement composite, de ses composants et de mortalité toutes causes confondues (SUSTAIN 6)

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.

Poids corporel

Après un an de traitement, une perte de poids de $\geq 5\%$ et $\geq 10\%$ a été obtenue chez davantage de patients sous 0,5 mg (46 % et 13 %) et 1 mg d'Ozempic (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 $\geq 5\%$ et $\geq 10\%$ a été obtenue chez davantage de patients sous Ozempic 0,5 mg (44 % et 14 %) par rapport au dulaglutide 0,75 mg (23 % et 3 %) et sous Ozempic 1 mg (jusqu'à 6 % 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 d'Ozempic 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.

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 d'Ozempic (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.

Population pédiatrique

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

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. L'exposition au sémaglutide a augmenté de manière dose-proportionnelle pour des doses de 0,5 mg et 1 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 %).

Métabolisme/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 une étude 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'une étude utilisant une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide.

Population pédiatrique

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

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

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

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

3 ans.
Durée de conservation en cours d'utilisation : 6 semaines.

Après la première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler Ozempic et ne pas l'utiliser s'il a été congelé. Conserver le capuchon sur le stylo lorsqu'il n'est pas utilisé, afin de le protéger de la lumière.

Toujours retirer 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.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant la première utilisation : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Ne pas congeler Ozempic et ne pas l'utiliser s'il a été congelé.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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 préremplijetable en polypropylène, polyoxyméthylène, polycarbonate et acrylonitrile butadiène styrène.

Présentations :

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 : 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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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. Les aiguilles et tout autre déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

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

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.

Ozempic peut être administré avec des aiguilles d'une longueur maximale de 8 mm. Le stylo est conçu pour être utilisé avec des aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique. Des aiguilles NovoFine Plus sont fournies dans la boîte.

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

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

Date de première autorisation : 08 février 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2018

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