

MONOGRAPHIE

Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

 **OZEMPIC<sup>®</sup>**

sémaglutide injection

2 mg/stylo (1,34 mg/mL)

4 mg/stylo (1,34 mg/mL)

Stylo prérempli permettant d'injecter des doses de 0,25 mg ou de 0,5 mg  
et  
stylo prérempli permettant d'injecter des doses de 1 mg

Code ATC : A10BJ06  
Agent antihyperglycémiant

Agoniste du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*)


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

**Date d'approbation :**  
**5 novembre 2018**

**Numéro de contrôle :** 215900

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>   | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                             | 3         |
| DESCRIPTION.....  | 3         |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....                                  | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....  | 4         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                       | 5         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....   | 9         |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....  | 15        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....  | 17        |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                             | 18        |
| SURDOSAGE.....  | 19        |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                             | 19        |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....   | 25        |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....                          | 26        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....                 | 26        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                      | <b>28</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                      | 28        |
| ESSAIS CLINIQUES .....  | 28        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....   | 39        |
| TOXICOLOGIE .....   | 39        |
| RÉFÉRENCES .....  | 43        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT ..</b> | <b>44</b> |

 **OZEMPIC<sup>®</sup>**  
(sémaqlutide injection)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme posologique et concentration</b> | <b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>   |
|------------------------------|---|---|
| Sous-cutanée                 | Injectable,<br>1,34 mg/mL                 | phosphate disodique dihydraté,<br>propylèneglycol, phénol et eau pour injection.<br><br><i>Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i> |

**DESCRIPTION**

OZEMPIC<sup>®</sup> contient du sémaqlutide, un agoniste du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) (ou un analogue du GLP-1), dont la séquence présente 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Le squelette peptidique est produit par la fermentation de levure et comprend la substitution de trois acides aminés pour permettre la liaison d'un diacide gras C18 se fixant à l'albumine avec un espaceur hydrophile, et pour favoriser la stabilisation contre la dégradation provoquée par la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Le poids moléculaire du sémaqlutide est d'environ 4 kilodaltons.

OZEMPIC<sup>®</sup> est une solution limpide et incolore dont le pH est de 7,4. OZEMPIC<sup>®</sup> est offert dans un stylo multidose prérempli jetable qui contient la solution médicamenteuse, le sémaqlutide, dans une cartouche de 1,5 mL ou de 3 mL, équivalant à 2 mg ou à 4 mg de sémaqlutide. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

OZEMPIC<sup>®</sup>, en une prise hebdomadaire, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie, en association avec :

- un régime alimentaire et l'exercice chez les patients pour lesquels la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance;
- la metformine, lorsque le régime alimentaire et l'exercice (en plus de la dose maximale

- tolérée de metformine) ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie;
- la metformine et une sulfonylurée, lorsque le régime alimentaire et l'exercice (en plus d'une bithérapie composée de metformine et d'une sulfonylurée) ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie;
  - une insuline basale et la metformine, lorsque le régime alimentaire et l'exercice (en plus d'une insuline basale et de la metformine) ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

L'utilisation d'OZEMPIC<sup>®</sup> en association avec une insuline prandiale (à courte durée d'action) n'a pas fait l'objet d'études. OZEMPIC<sup>®</sup> ne remplace pas l'insuline.

OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 (auparavant appelé diabète insulino-dépendant ou DID) ni pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour obtenir de l'information sur l'ajustement des doses des médicaments concomitants lors de l'ajout d'OZEMPIC<sup>®</sup> au schéma thérapeutique.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

OZEMPIC<sup>®</sup> a fait l'objet d'études chez un nombre limité de patients âgés de 75 ans ou plus (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

#### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité d'OZEMPIC<sup>®</sup> n'ont pas été étudiées chez les enfants. L'utilisation d'OZEMPIC<sup>®</sup> n'est pas indiquée chez les enfants.

### **CONTRE-INDICATIONS**

- OZEMPIC<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
- OZEMPIC<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients du produit. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
- OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

- Le sémaglutide provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde de façon proportionnelle au traitement, à des expositions cliniquement pertinentes, chez des rats et des souris des deux sexes (voir la PARTIE II, TOXICOLOGIE). On ignore si le sémaglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, chez l'humain, car les études cliniques et non cliniques n'ont pas permis d'exclure la pertinence chez l'humain.
- OZEMPIC<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2. On ignore si la surveillance du taux sérique de calcitonine ou une échographie thyroïdienne réduira le risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain. On doit informer les patients du risque de tumeurs de la thyroïde et les renseigner sur leurs symptômes (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets indésirables du médicament et Toxicologie).

#### Généralités

OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux patients atteints de diabète sucré de type 1 ni être utilisé dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

#### Carcinogénèse et mutagenèse

##### *Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde*

Le sémaglutide a entraîné une augmentation de la fréquence des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes) de façon proportionnelle à la durée du traitement chez des souris et des rats, après des expositions plasmatiques à vie cliniquement pertinentes (voir la PARTIE II, TOXICOLOGIE). On ignore si le sémaglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, chez l'humain, car les études n'ont pas permis de déterminer la pertinence chez l'humain. Les tumeurs des cellules C de la thyroïde chez les rongeurs sont un effet connu de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1.

Dans les essais cliniques, aucun cas de carcinome médullaire de la thyroïde n'a été observé chez les patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup>.

On doit informer les patients du risque possible de carcinome médullaire de la thyroïde associé à l'utilisation d'OZEMPIC<sup>®</sup> et des symptômes des tumeurs de la thyroïde (p. ex. masse dans le cou, dysphagie, dyspnée, enrouement persistant).

On ignore si la surveillance du taux sérique de calcitonine ou une échographie thyroïdienne réduira le risque possible de carcinome médullaire de la thyroïde. De plus, une telle surveillance risque d'augmenter le nombre d'interventions inutiles en raison de la faible spécificité du test pour la calcitonine sérique et de la fréquence élevée d'antécédents de maladies thyroïdiennes. Les patients chez qui des nodules thyroïdiens ont été décelés (lors d'un examen physique ou d'imagerie du cou réalisé pour d'autres raisons) doivent être orientés vers un endocrinologue afin de subir des évaluations plus approfondies. Bien que l'utilité d'une surveillance régulière du taux sérique de calcitonine chez les patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> est incertaine, on doit les orienter vers un endocrinologue pour des évaluations plus approfondies si on observe que leur taux sérique de calcitonine est élevé (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament et Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

OZEMPIC<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints d'une adénomatoïse pluri-endocrinienne de type 2.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### *Pancréatite*

Des cas de pancréatite aiguë ont été observés durant l'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1. Dans le cadre des essais portant sur la maîtrise de la glycémie (voir le tableau 3), une pancréatite aiguë a été confirmée par décision chez 7 patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> (0,3 cas par 100 années-patients) et chez 3 patients recevant un autre agoniste du récepteur du GLP-1 (0,2 cas par 100 années-patients); aucun cas n'a été observé chez les patients recevant le placebo ou un médicament d'une autre classe. Un cas de pancréatite chronique a été confirmé chez un patient traité par OZEMPIC<sup>®</sup>. Dans le cadre d'un essai de 2 ans (SUSTAIN 6), une pancréatite aiguë a été confirmée par décision chez 8 patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> (0,27 cas par 100 années-patients d'observation) et chez 10 patients recevant un placebo (0,33 cas par 100 années-patients d'observation); dans les deux groupes, un traitement de référence était administré. Aucun cas de pancréatite chronique n'a été observé.

Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë. Après l'instauration d'un traitement par OZEMPIC<sup>®</sup>, il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de pancréatite chez les patients. Le traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> doit être interrompu si on soupçonne une pancréatite; si la pancréatite est confirmée, le traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être repris. On doit envisager d'autres traitements antidiabétiques qu'OZEMPIC<sup>®</sup> chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

### *Hypoglycémie lors de l'utilisation concomitante de sécrétagogues de l'insuline ou d'insuline*

Les patients recevant OZEMPIC<sup>®</sup> en concomitance avec une sulfonylurée ou une insuline basale présentent un risque accru d'hypoglycémie. On peut réduire le risque d'hypoglycémie en diminuant la dose de la sulfonylurée (ou des autres sécrétagogues de l'insuline administrés en concomitance) ou de l'insuline au moment de l'instauration du traitement par OZEMPIC<sup>®</sup>. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et EFFETS INDÉSIRABLES.

### *Autres incrétines*

L'utilisation d'OZEMPIC<sup>®</sup> en concomitance avec d'autres analogues du GLP-1, des inhibiteurs de la DPP-4 et des inhibiteurs du SGLT2 n'a pas été étudiée. On ignore si l'utilisation concomitante de médicaments ayant recours à des voies semblables a une incidence sur l'efficacité et l'innocuité d'OZEMPIC<sup>®</sup>.

## **Système immunitaire**

### *Hypersensibilité*

Des réactions allergiques généralisées graves et pouvant mettre la vie en danger, y compris l'anaphylaxie, peuvent survenir avec tout agoniste du récepteur du GLP-1, y compris OZEMPIC<sup>®</sup>. En cas de réaction d'hypersensibilité, le patient doit interrompre le traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> et consulter immédiatement un professionnel de la santé.

## **Yeux**

### *Complications liées à une rétinopathie diabétique*

Dans le cadre d'un essai de 2 ans mené auprès de patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque cardiovasculaire élevé, des complications liées à une rétinopathie diabétique sont survenues chez un nombre plus élevé de patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> (3,0 %) que chez ceux sous placebo (1,8 %). L'augmentation absolue du risque de complications liées à une rétinopathie diabétique était plus importante chez les patients présentant des antécédents de rétinopathie diabétique au départ comparativement aux patients sans antécédents connus de rétinopathie diabétique.

Une amélioration rapide de la maîtrise de la glycémie a été associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique. La maîtrise à long terme de la glycémie peut diminuer le risque de rétinopathie diabétique. On doit surveiller les patients ayant des antécédents de rétinopathie diabétique afin d'évaluer la progression de la rétinopathie diabétique.

## **Fonction rénale**

### *Insuffisance rénale*

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Il convient d'en tenir compte dans le traitement des patients présentant une insuffisance rénale, étant donné que les nausées, les vomissements et la diarrhée peuvent entraîner une déshydratation, qui pourrait causer une détérioration de la fonction rénale. On doit surveiller la fonction rénale des patients souffrant d'une insuffisance rénale qui présentent des effets indésirables gastro-intestinaux graves. Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES.

Depuis la commercialisation du produit, des cas d'insuffisance rénale aiguë et d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique nécessitant parfois le recours à une hémodialyse ont été signalés chez des patients traités par des agonistes du récepteur du GLP-1. Certains de ces cas ont été signalés chez des patients ne présentant pas de maladie rénale sous-jacente connue. La plupart des cas signalés sont survenus chez des patients qui avaient présenté des nausées, des vomissements, une diarrhée ou une déshydratation. Étant donné que ces effets peuvent détériorer la fonction rénale, on doit faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> ou de l'augmentation de la dose du médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale. On doit surveiller la fonction rénale des patients souffrant d'une insuffisance rénale qui présentent des effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'OZEMPIC<sup>®</sup> chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); on doit faire preuve de prudence chez cette population de patients. L'utilisation d'OZEMPIC<sup>®</sup> n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

### **Appareil cardiovasculaire**

**Augmentation de la fréquence cardiaque :** OZEMPIC<sup>®</sup> entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). On doit faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des affections cardiaques pouvant être aggravées par une augmentation de la fréquence cardiaque, comme les tachyarythmies (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Allongement de l'intervalle PR :** OZEMPIC<sup>®</sup> entraîne un allongement de l'intervalle PR observé au moyen d'un électrocardiogramme (ECG) (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). On doit faire preuve de prudence chez les patients présentant des anomalies préexistantes du système de conduction (p. ex. bloc auriculo-ventriculaire [AV] du premier degré marqué ou bloc AV du deuxième ou troisième degré) ou des antécédents de troubles du rythme cardiaque (p. ex. tachyarythmies).

### **Insuffisance cardiaque**

On ne dispose d'aucune expérience thérapeutique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe IV selon la New York Heart Association (NYHA).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir la PARTIE II, Toxicologie). Aucun essai clinique n'a été mené auprès de femmes enceintes. Par conséquent, le sémaglutide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. On recommande aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive lorsqu'elles sont traitées par le sémaglutide. Si une patiente souhaite tomber enceinte ou si elle est tombée enceinte, le traitement par le sémaglutide doit être interrompu. Le traitement par le sémaglutide doit être interrompu au moins 2 mois avant une grossesse planifiée en raison de la longue demi-vie. Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique.

#### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si OZEMPIC<sup>®</sup> passe dans le lait maternel humain. Du sémaglutide était présent dans le lait de rates allaitantes. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel humain et que l'on ignore les effets du médicament sur le nourrisson, OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé pendant toute la durée de l'allaitement.

#### **Enfants (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité d'OZEMPIC<sup>®</sup> n'ont pas été étudiées chez les enfants. OZEMPIC<sup>®</sup>



n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2 âgés de moins de 18 ans.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Au cours des essais portant sur la maîtrise de la glycémie réunis, 744 (23,6 %) patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> étaient âgés de 65 ans ou plus et 102 (3,2 %) patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> étaient âgés de 75 ans ou plus. L'efficacité chez les patients âgés de plus de 75 ans n'a donc pas été démontrée, mais elle semble être comparable à celle observée chez les patients plus jeunes, selon les données limitées. Dans le cadre de SUSTAIN 6, un essai portant sur les effets cardiovasculaires à long terme, 788 (48,0 %) patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> étaient âgés de 65 ans ou plus et 157 (9,6 %) patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> étaient âgés de 75 ans ou plus.

Aucune différence globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut être exclue.

### **Insuffisance rénale**

Au début des essais portant sur la maîtrise de la glycémie, 1 108 (35,2 %) patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> présentaient une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60, mais < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 83 (2,6 %) patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> présentaient une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30, mais < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dans le cadre de l'essai SUSTAIN 6, 684 (41,7 %) patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> présentaient une insuffisance rénale légère, 420 (25,6 %) patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> présentaient une insuffisance rénale modérée et 41 (2,5 %) patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> présentaient une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être administré à des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal en raison de l'expérience clinique très limitée sur l'utilisation du médicament dans cette population (5 patients).

### **Insuffisance hépatique**

L'innocuité et l'efficacité d'OZEMPIC<sup>®</sup> n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, OZEMPIC<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez ces patients. (*Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique.*)

### **Surveillance et examens de laboratoire**

Il n'est pas nécessaire d'effectuer une autosurveillance régulière de la glycémie pour ajuster la dose d'OZEMPIC<sup>®</sup>. En revanche, au moment de l'instauration du traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> en association avec une sulfonylurée ou de l'insuline, l'autosurveillance de la glycémie peut être nécessaire pour diminuer la dose de la sulfonylurée ou d'insuline et ainsi réduire le risque d'hypoglycémie.

Les patients doivent toutefois être informés du fait qu'il convient de surveiller la réponse à tout traitement antidiabétique à l'aide de mesures périodiques du taux d'HbA<sub>1c</sub>, dans le but de rapprocher ce taux de la normale. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> est particulièrement utile pour l'évaluation de la maîtrise glycémique à long terme.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques étaient les troubles gastro-intestinaux, y compris les nausées, la diarrhée et les vomissements. En général, ces effets étaient d'intensité légère ou modérée. Un plus grand nombre de patients prenant OZEMPIC® ont présenté des effets indésirables graves ou sérieux et/ou ont interrompu le traitement en raison de troubles gastro-intestinaux par rapport aux patients prenant des médicaments comparateurs.

Les effets indésirables graves suivants sont décrits plus bas ou dans une autre section de la monographie :

- Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Pancréatite (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Complications liées à une rétinopathie diabétique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Utilisation avec un médicament susceptible de causer une hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Insuffisance rénale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament, qui sont tirés des essais cliniques, sont utiles pour déterminer les événements indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.*

Dans le cadre de 8 essais de phase IIIa, 4 792 patients ont été exposés à OZEMPIC® administré seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémifiants. La durée du traitement variait de 30 semaines à 2 ans.

### **Effets indésirables fréquents**

Les nombres présentés au tableau 1 sont fondés sur les vastes données regroupées de sept essais de phase IIIa à répartition aléatoire et contrôlés par placebo ou par traitement actif d'une durée de 30 ou 52 semaines. Ces essais étaient conçus pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide (à 0,5 et à 1 mg) dans une vaste population de patients atteints de diabète de type 2 comportant des patients n'ayant jamais été traités et des patients atteints de diabète depuis longtemps et recevant un traitement par l'insuline. Le groupe réunissant les comparateurs comprend le placebo et les différents comparateurs actifs (l'exénatide à LP à 2,0 mg, la sitagliptine et l'insuline glargine). Dans le tableau 1, les proportions (%) de patients présentant des effets indésirables sont ajustées selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels de l'essai. Les nombres concernent la période d'observation sous traitement.

Au total, les essais de phase IIIa réunis comprenaient 1 373 patients exposés à OZEMPIC® à

0,5 mg (1 165 années d'exposition), 1 777 patients exposés à OZEMPIC® à 1 mg (1 548 années d'exposition) et 1 657 patients exposés à un comparateur (1 467 années d'exposition).

Le tableau 1 indique les effets indésirables fréquents observés chez  $\geq 1$  % des patients traités par OZEMPIC® et qui sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par OZEMPIC® que ceux traités par un comparateur (comparateur actif ou placebo) dans le cadre de 7 essais de phase IIIa à répartition aléatoire et contrôlés par placebo ou par traitement actif. Le tableau exclut l'hypoglycémie, qui figure au tableau 2.

**Tableau 1 Effets indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patients traités par OZEMPIC® au cours des essais contrôlés par placebo ou par comparateur actif**

| Effet indésirable  | Comparateur<br>(N = 1 657)<br>% | OZEMPIC® à 0,5 mg<br>(N = 1 373)<br>% | OZEMPIC® à 1 mg<br>(N = 1 777)<br>% |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                         |                                 |                                       |                                     |
| Nausées  | 6,3                             | 17,0                                  | 19,9                                |
| Diarrhée   | 5,7                             | 12,2                                  | 13,3                                |
| Douleurs abdominales <sup>1</sup>                          | 4,7                             | 8,7                                   | 8,1                                 |
| Vomissements   | 3,3                             | 6,4                                   | 8,4                                 |
| Constipation   | 2,7                             | 6,9                                   | 6,2                                 |
| Dyspepsie  | 2,1                             | 4,1                                   | 5,2                                 |
| Ballonnement abdominal                                     | 0,8                             | 2,3                                   | 2,9                                 |
| Reflux gastro-œsophagien pathologique                      | 1,0                             | 1,6                                   | 2,7                                 |
| Éructation   | 0,2                             | 1,3                                   | 1,8                                 |
| Gastrite   | 0,5                             | 1,6                                   | 1,2                                 |
| Flatulences  | 0,5                             | 0,5                                   | 1,5                                 |
| <b>Troubles généraux et anomalies au point d'injection</b> |                                 |                                       |                                     |
| Fatigue <sup>2</sup>                                       | 1,4                             | 2,6                                   | 3,3                                 |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                            |                                 |                                       |                                     |
| Cholélithiase  | 0,5                             | 0,7                                   | 1,1                                 |
| <b>Examens</b>   |                                 |                                       |                                     |
| Augmentation du taux de lipase <sup>3</sup>                | 6,4                             | 9,0                                   | 9,0                                 |
| Augmentation du taux d'amylase <sup>4</sup>                | 2,6                             | 3,4                                   | 3,0                                 |
| Perte de poids   | 0,2                             | 0,9                                   | 1,5                                 |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |                                 |                                       |                                     |
| Perte d'appétit  | 2,0                             | 6,3                                   | 7,2                                 |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                         |                                 |                                       |                                     |
| Étourdissements  | 1,7                             | 2,8                                   | 3,1                                 |

<sup>1</sup> Douleurs abdominales, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, douleurs gastro-intestinales, sensibilité abdominale, gêne abdominale, malaises épigastriques

<sup>2</sup> Fatigue, asthénie

<sup>3</sup> Augmentation du taux de lipase, taux de lipase anormal, hyperlipasémie, lipase

<sup>4</sup> Augmentation du taux d'amylase, taux d'amylase anormal, hyperamylasémie, amylase

### *Effets indésirables gastro-intestinaux*

Dans les essais contrôlés par placebo et par comparateur actif réunis, des effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment chez les patients recevant OZEMPIC® que chez ceux recevant un comparateur (comparateurs : 22,0 %, OZEMPIC® à 0,5 mg : 41,7 %,

OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg : 42,1 %). Un plus grand nombre de patients recevant OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg (3,9 %) et OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg (5,9 %) ont interrompu le traitement en raison des effets indésirables gastro-intestinaux par rapport aux patients recevant un comparateur (0,9 %). Les investigateurs ont établi que les effets indésirables gastro-intestinaux survenus chez les patients recevant OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg et à 1 mg étaient « légers » dans 38,8 % et 36,5 % des cas respectivement, « modérés » dans 9,8 % et 12,5 % des cas respectivement, et « graves » dans 1,7 % et 1,8 % des cas respectivement. La plupart des effets indésirables étaient de courte durée. La majorité des épisodes de nausées, de vomissements et de diarrhée sont survenus durant l'augmentation progressive de la dose. Les sujets dont le poids corporel était plus faible avaient tendance à présenter davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux.

### *Hypoglycémie*

Le tableau 2 présente la fréquence des cas d'hypoglycémie grave, d'hypoglycémie symptomatique avérée (seuil du glucose  $\leq 3,9$  mmol/L) et d'hypoglycémie symptomatique grave ou confirmée par test de glycémie (seuil du glucose  $\leq 3,1$  mmol/L) dans le cadre des essais contrôlés par placebo. Les cas d'hypoglycémie étaient plus fréquents chez les patients recevant OZEMPIC<sup>®</sup> et une insuline basale, même si la dose d'insuline basale a été réduite de 20 % lors du début du traitement par OZEMPIC<sup>®</sup>. La fréquence d'hypoglycémie était plus élevée quand OZEMPIC<sup>®</sup> était administré en association avec une sulfonyleurée. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et la PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES.

**Tableau 2 Cas d'hypoglycémie dans le cadre des essais contrôlés par placebo**

|   | Placebo        | OZEMPIC <sup>®</sup> à 0,5 mg | OZEMPIC <sup>®</sup> à 1 mg |
|---|----------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <b>Traitement d'appoint à l'insuline basale avec ou sans metformine</b>                                 |                |                               |                             |
| <b>(30 semaines)</b>  | <b>N = 132</b> | <b>N = 132</b>                | <b>N = 131</b>              |
| Hypoglycémie Grave  | 0 %            | 0 %                           | 1,5 %                       |
| Hypoglycémie symptomatique avérée (seuil du glucose $\leq 3,9$ mmol/L)                                  | 15,2 %         | 16,7 %                        | 29,8 %                      |
| Hypoglycémie symptomatique grave ou confirmée par test de glycémie (seuil du glucose $\leq 3,1$ mmol/L) | 5,3 %          | 8,3 %                         | 10,7 %                      |

La fréquence d'hypoglycémie était plus élevée quand OZEMPIC<sup>®</sup> était administré en association avec une sulfonyleurée. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et la PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES. Une hypoglycémie grave est survenue chez 0,8 %, 1,2 % et 0,9 % des patients quand OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg, OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg et les comparateurs, respectivement, étaient administrés en association avec une sulfonyleurée. Une hypoglycémie symptomatique avérée est survenue chez 17,3 %, 24,4 % et 25 % des patients quand OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg, OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg et les comparateurs, respectivement, étaient administrés en association avec une sulfonyleurée. Une hypoglycémie symptomatique grave ou confirmée par test de glycémie est survenue chez 6,5 %, 10,4 % et 14 % des patients quand OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg, OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg et les comparateurs, respectivement, étaient administrés en

association avec une sulfonylurée.

#### *Augmentation du taux de lipase et d'amylase*

Dans le cadre des essais contrôlés par placebo, les patients exposés à OZEMPIC<sup>®</sup> présentaient une augmentation moyenne des taux d'amylase de 13 % et de lipase de 22 %, par rapport aux valeurs initiales, tandis que les patients sous placebo ne présentaient aucune augmentation de ces taux.

#### *Abandon du traitement en raison d'un effet indésirable*

Dans le cadre des essais contrôlés par placebo ou par traitement actif, la fréquence d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables était de 6,1 % chez les patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg, de 8,7 % chez les patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg et de 3,0 % chez les patients recevant un comparateur. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> étaient de nature gastro-intestinale.

#### *Complications liées à une rétinopathie diabétique*

Dans le cadre d'un essai clinique de 2 ans mené auprès de 3 297 patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque cardiovasculaire élevé, on a défini comme critère d'évaluation combiné les complications associées à la rétinopathie diabétique (y compris le recours à une photocoagulation rétinienne, le recours à un traitement par des agents intravitréens, une hémorragie vitréenne et la cécité associée au diabète). Dans le cadre de cet essai, des complications liées à une rétinopathie diabétique sont survenues chez un nombre plus élevé de patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> (3,0 %) que chez ceux sous placebo (1,8 %). Plus de 80 % des patients ayant présenté des complications liées à une rétinopathie diabétique avaient des antécédents avérés de rétinopathie diabétique au départ. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Chez les patients qui n'avaient pas d'antécédents avérés de rétinopathie diabétique, le nombre d'effets indésirables était comparable entre ceux recevant OZEMPIC<sup>®</sup> et ceux sous placebo.

Dans le cadre des essais cliniques d'une durée maximale d'un an menés auprès de 4 807 patients atteints de diabète de type 2, le nombre d'effets indésirables liés à une rétinopathie diabétique signalés était comparable entre les sujets recevant OZEMPIC<sup>®</sup> (1,7 %) et ceux recevant un comparateur (2,0 %).

#### *Augmentation de la fréquence cardiaque*

Dans le cadre des essais contrôlés par placebo et par traitement actif, OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg et à 1 mg a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 1 ou 6 battements par minute (bpm). On a observé une diminution moyenne de la fréquence cardiaque de 0,3 battement par minute chez les patients sous placebo. Dans le cadre d'un essai de 2 ans mené auprès de patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, on a observé une augmentation du pouls de > 5 bpm chez 28,8 % des patients traités par OZEMPIC<sup>®</sup> comparativement à 22,1 % des patients sous placebo.

### **Effets indésirables du médicament moins fréquemment observés au cours des essais**

## **cliniques (< 1 %)**

**Appareil cardiovasculaire :** Augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie, augmentation de la fréquence cardiaque, tachycardie sinusale)

**Appareil digestif :** Ballonnement abdominal, dyspepsie et gastrite

**Généralités :** Réactions au point d'injection, perte de poids

**Système immunitaire :** Réaction anaphylactique (réaction anaphylactique, choc anaphylactique)

**Système nerveux :** Dysgueusie

### *Réactions au point d'injection*

Dans le cadre des essais contrôlés par placebo, des réactions au point d'injection (p. ex. inconfort au point d'injection, érythème) ont été signalées chez 0,2 % des patients traités par OZEMPIC® et chez 0,8 % des patients sous placebo.

### *Immunogénicité*

Dans l'ensemble des essais sur la maîtrise de la glycémie, 32 (1 %) patients traités par OZEMPIC® ont développé des anticorps anti-médicament dirigés contre l'ingrédient actif d'OZEMPIC® (c.-à-d. le sémaglutide). Des 32 patients traités par le sémaglutide qui ont développé des anticorps anti-médicament dirigés contre cet ingrédient actif, 19 patients (soit 0,6 % de la population totale) ont développé des anticorps à réactivité croisée avec le GLP-1 naturel, et aucun patient n'a développé des anticorps neutralisant le sémaglutide ou des anticorps anti-médicament dirigés contre le sémaglutide ayant un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène.

La présence d'anticorps n'était pas liée à une efficacité réduite, comme mesurée par le taux d'HbA<sub>1c</sub>, ni à aucun effet indésirable précis.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'essai. En outre, la fréquence observée de positivité des anticorps (y compris des anticorps neutralisants) dans le cadre d'un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, dont les suivants : méthodologie de l'essai, manipulation des échantillons, moment du prélèvement des échantillons, médicaments concomitants et maladie sous-jacente. C'est pourquoi la fréquence des anticorps dirigés contre le sémaglutide ne peut pas être comparée directement à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits.

## **Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament**

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

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** déshydratation, acidocétose diabétique et cétose

**Troubles rénaux et urinaires :** insuffisance rénale aiguë, dysfonctionnement rénal et insuffisance rénale

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** œdème de Quincke

**Troubles du système nerveux :** perte de conscience hypoglycémique

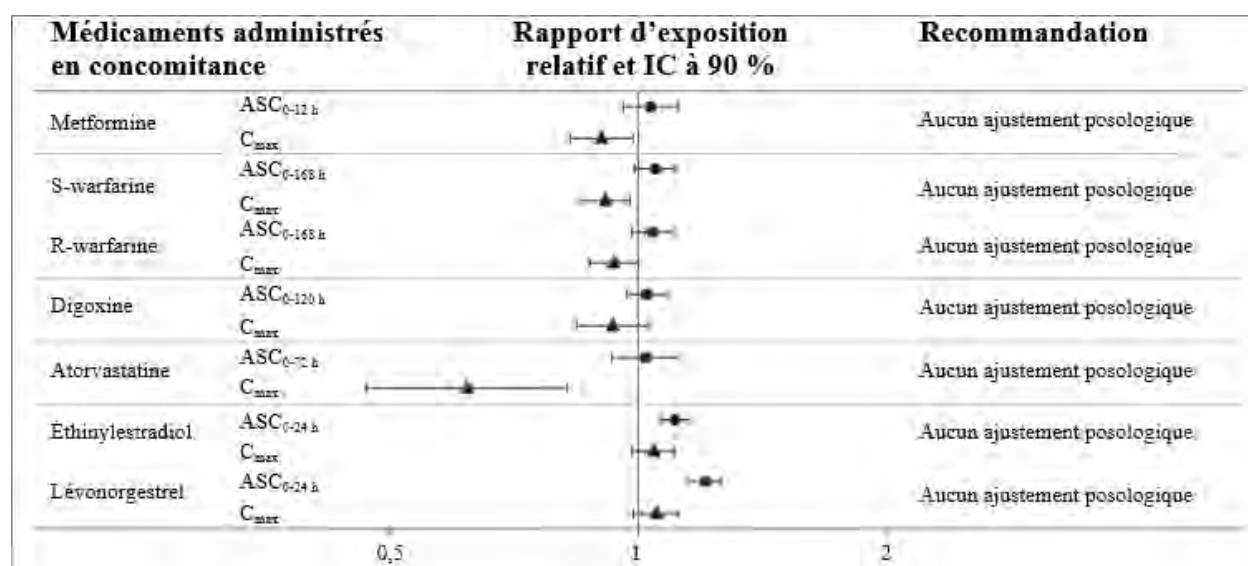
**Troubles gastro-intestinaux : pancréatite**

**Troubles hépatobiliaires : cholécystite**

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Le retard de la vidange gastrique occasionné par le sémaglutide peut avoir une incidence sur l'absorption de produits médicinaux oraux administrés en concomitance. L'effet potentiel du sémaglutide sur l'absorption des médicaments oraux administrés en concomitance a été examiné dans le cadre d'essais portant sur l'exposition à OZEMPIC® à 1 mg à l'état d'équilibre. Le sémaglutide n'a pas eu d'incidence cliniquement pertinente sur l'absorption des médicaments administrés par voie orale étudiés (voir ci-dessous et la figure 1).



Exposition relative en ce qui a trait à l'ASC et la C<sub>max</sub> de chaque médicament lorsque celui-ci était administré en association avec le sémaglutide ou sans sémaglutide. La metformine et le contraceptif oral (éthinyloestradiol/lévonorgestrel) ont été évalués à l'état d'équilibre. La warfarine (S-warfarine/R-warfarine), la digoxine et l'atorvastatine ont été évaluées après l'administration d'une dose unique.

Abréviations : ASC : aire sous la courbe. C<sub>max</sub> : concentration maximale. IC : intervalle de confiance.

**Figure 1 : Incidence d'OZEMPIC® sur l'exposition aux médicaments oraux administrés en concomitance**

### Interactions médicament-médicament

#### Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de sémaglutide avec un contraceptif oral (éthinyloestradiol à 0,03 mg/lévonorgestrel à 0,15 mg) n'a pas modifié l'exposition globale à l'éthinyloestradiol ou au lévonorgestrel de façon cliniquement pertinente. Il n'y a eu aucun effet sur l'exposition à l'éthinyloestradiol (ASC); une hausse de 20 % de l'exposition au lévonorgestrel a été observée à l'état d'équilibre. La C<sub>max</sub> est demeurée inchangée pour tous les composés.

#### Atorvastatine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à l'atorvastatine administrée à raison

d'une dose unique de 40 mg. La  $C_{\max}$  d'atorvastatine a diminué de 38 %. Cette diminution n'a pas été jugée cliniquement pertinente.

#### *Digoxine*

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à la digoxine ou la  $C_{\max}$  de digoxine administrée à raison d'une dose unique de 0,5 mg.

#### *Metformine*

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à la metformine ou la  $C_{\max}$  de metformine administrée à raison de deux doses de 500 mg par jour pendant 3,5 jours.

#### *Warfarine*

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition globale à la R-warfarine ou à la S-warfarine ou la  $C_{\max}$  de celles-ci, administrées à raison d'une dose unique de 25 mg. Les effets pharmacodynamiques de la warfarine, comme mesurés par le rapport international normalisé (RIN), n'ont pas été touchés de manière cliniquement pertinente. Après l'instauration du traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> chez des patients qui prennent de la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, on recommande une surveillance fréquente du RIN.

### **Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque**

OZEMPIC<sup>®</sup> entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Augmentation de la fréquence cardiaque et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). L'effet sur la fréquence cardiaque de l'administration d'OZEMPIC<sup>®</sup> en concomitance avec un autre médicament qui augmente la fréquence cardiaque (comme un sympathomimétique) n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur les interactions médicament-médicament. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'OZEMPIC<sup>®</sup> en concomitance avec ces médicaments.

### **Médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle PR**

OZEMPIC<sup>®</sup> entraîne un allongement de l'intervalle PR (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de l'intervalle PR et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). L'incidence d'OZEMPIC<sup>®</sup> sur l'intervalle PR, lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR (notamment, mais sans s'y limiter, les antiarythmiques, les inhibiteurs des canaux calciques, les agents bêta-bloquants, les glucosides digitaliques et les inhibiteurs de la protéase du VIH), n'a pas été évaluée. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'OZEMPIC<sup>®</sup> en concomitance avec ces médicaments.

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été examinées.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été examinées.

### **Interactions médicament-examen de laboratoire**

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été examinées.



### **Interactions médicament-mode de vie**

OZEMPIC<sup>®</sup> a un effet faible, voire nul, sur la capacité à conduire ou à utiliser de la machinerie. Lorsqu'il est administré en concomitance avec une sulfonylurée ou de l'insuline, on doit aviser les patients de prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent ou utilisent de la machinerie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La dose initiale recommandée d'OZEMPIC<sup>®</sup> est de 0,25 mg une fois par semaine. OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,25 mg n'est pas une dose thérapeutique. Après 4 semaines, la dose doit être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Si la glycémie n'est pas encore maîtrisée après 4 semaines, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie. La dose maximale recommandée est de 1 mg une fois par semaine.

OZEMPIC<sup>®</sup> doit être administré une fois par semaine, à tout moment de la journée, avec ou sans repas.

OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être administré tous les jours.

OZEMPIC<sup>®</sup> doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. Il est possible de changer le point d'injection sans procéder à un ajustement posologique.

Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé au besoin, pourvu qu'il y ait un intervalle d'au moins 2 jours (> 48 heures) entre les doses.

OZEMPIC<sup>®</sup> peut être utilisé en monothérapie lorsque la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée, ou en association avec un ou plusieurs antidiabétiques (metformine, SU, insuline basale). OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être administré en association avec d'autres analogues du GLP-1. Son utilisation en concomitance avec des inhibiteurs de la DPP-4 ou des inhibiteurs du SGLT2 n'a pas été étudiée.

Lorsqu'OZEMPIC<sup>®</sup> est ajouté à un traitement existant par la metformine, la dose actuelle de metformine peut demeurer telle quelle.

On a observé un risque accru d'hypoglycémie lorsqu'OZEMPIC<sup>®</sup> était utilisé en concomitance avec une SU ou une insuline basale. Lorsqu'OZEMPIC<sup>®</sup> est ajouté à un traitement existant par une sulfonylurée ou de l'insuline, on doit envisager une diminution de la dose de la sulfonylurée ou d'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Au cours des essais cliniques, on a diminué la dose d'insuline de 20 % au début du traitement par OZEMPIC<sup>®</sup>. Voir la section SURVEILLANCE ET EXAMENS DE LABORATOIRE.

Il est possible d'injecter OZEMPIC<sup>®</sup> et l'insuline dans la même région du corps, mais les injections ne doivent pas être adjacentes l'une à l'autre. Changer de point d'injection à chaque

dose. Ne pas utiliser le même point pour chaque injection. OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Inspecter visuellement OZEMPIC<sup>®</sup> avant son utilisation. La solution doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser OZEMPIC<sup>®</sup> en présence de particules ou d'une coloration.

Lorsqu'OZEMPIC<sup>®</sup> est utilisé avec de l'insuline, on doit informer les patients d'administrer les injections séparément et de ne jamais mélanger les produits.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### *Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, et Populations particulières et états pathologiques.

#### *Personnes âgées ( $\geq 65$ ans)*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, et Populations particulières et états pathologiques.

#### *Enfants ( $< 18$ ans)*

L'efficacité et l'innocuité d'OZEMPIC<sup>®</sup> n'ont pas été étudiées chez les sujets âgés de moins de 18 ans. Voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, et Populations particulières et états pathologiques.

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

L'innocuité et l'efficacité d'OZEMPIC<sup>®</sup> n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, OZEMPIC<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, et Populations particulières et états pathologiques).

### **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible dans les 5 jours qui suivent. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée doit être omise et la dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel. Dans chaque cas, les patients peuvent poursuivre leur schéma posologique hebdomadaire habituel.

## SURDOSAGE

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

Dans le cadre des essais cliniques, des surdoses ont été signalées avec des doses uniques allant jusqu'à 4 mg et des doses hebdomadaires allant jusqu'à 4 mg. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé était les nausées. Tous les patients se sont rétablis sans complication. On doit s'assurer d'informer les patients qu'OZEMPIC<sup>®</sup> est un médicament à prise hebdomadaire et qu'il ne doit pas être administré tous les jours.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdose d'OZEMPIC<sup>®</sup>. En cas de surdose, un traitement de soutien approprié, adapté aux signes cliniques et aux symptômes du patient, doit être instauré. Une période d'observation prolongée et un traitement peuvent être nécessaires pour ces symptômes, compte tenu de la longue demi-vie d'OZEMPIC<sup>®</sup> (environ 1 semaine).

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1, dont la séquence présente 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Le sémaglutide agit comme un agoniste du récepteur du GLP-1, se lie sélectivement au récepteur du GLP-1 et active le récepteur du GLP-1. Le récepteur du GLP-1 est la cible du GLP-1 naturel, une hormone incrétine endogène qui potentialise la sécrétion glucodépendante d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Contrairement au GLP-1 naturel, le sémaglutide possède un profil pharmacocinétique qui est adapté à l'administration hebdomadaire chez l'humain. Après l'administration sous-cutanée du produit, son profil d'action prolongée repose sur la liaison à l'albumine (qui se traduit par une clairance rénale moindre) et une stabilité enzymatique accrue contre la dipeptidylpeptidase (DPP-4) (qui se traduit par une longue demi-vie plasmatique d'environ une semaine).

L'action du sémaglutide est médiée par une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation du taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Le sémaglutide stimule la sécrétion d'insuline de manière glucodépendante. Parallèlement, il diminue de manière glucodépendante la sécrétion de glucagon. C'est pourquoi en présence d'une glycémie élevée, le médicament stimule la sécrétion d'insuline et inhibe la sécrétion de glucagon. En revanche, le sémaglutide diminue la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est faible, sans empêcher la sécrétion de glucagon. Le mécanisme hypoglycémiant entraîne aussi un retard de la vidange gastrique.

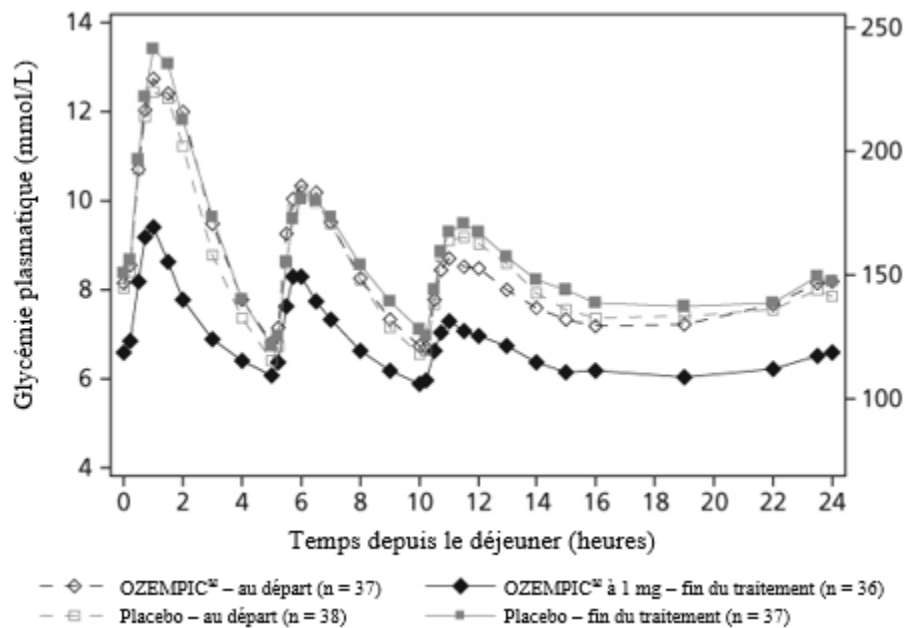
### Pharmacodynamie

Toutes les évaluations pharmacodynamiques ont été réalisées à l'état d'équilibre après 12 semaines de traitement (y compris l'augmentation progressive de la dose) par 1 mg de sémaglutide administré une fois par semaine.

### Glycémie à jeun et postprandiale

Le sémaglutide réduit les concentrations de glucose à jeun et postprandial. Chez les patients atteints de diabète de type 2, le traitement par le sémaglutide à 1 mg a entraîné une diminution absolue de la glycémie par rapport aux valeurs initiales (mmol/L) et une diminution relative par rapport au placebo (%) en ce qui concerne la glycémie à jeun (1,6 mmol/L) (22 %), la glycémie postprandiale à 2 heures (4,1 mmol/L) (37 %), la concentration moyenne de glucose sur 24 heures (1,7 mmol/L) (22 %) et les excursions glycémiques postprandiales sur 3 repas (0,6-1,1 mmol/L) comparativement au placebo (voir la figure 2).

Le sémaglutide abaisse la glycémie à jeun après la première dose.



**Figure 2** Profils de glycémie plasmatique moyenne sur 24 heures (repas standardisé) chez les patients atteints de diabète de type 2 avant le traitement (c.-à-d. au départ) et après 12 semaines de traitement par le sémaglutide ou un placebo

### Sécrétion d'insuline de première et de deuxième phase

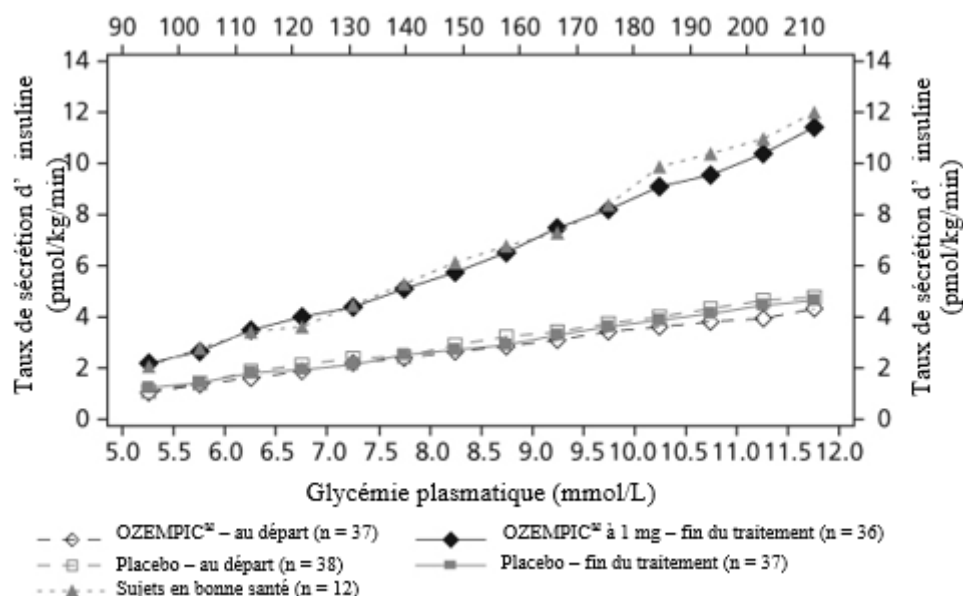
La sécrétion d'insuline de première et de deuxième phase a augmenté chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par OZEMPIC<sup>®</sup> comparativement à ceux recevant le placebo.

### Sécrétion de glucagon

Le sémaglutide diminue les concentrations à jeun et postprandiales de glucagon. Chez les patients atteints de diabète de type 2, le traitement par le sémaglutide a entraîné les diminutions relatives des concentrations de glucagon suivantes comparativement au placebo : glucagon à jeun (8-21 %), réponse postprandiale au glucagon (14-15 %) et concentration moyenne de glucagon sur 24 heures (12 %).

### Sécrétion glucodépendante d'insuline et de glucagon

Le sémaglutide réduit les concentrations élevées de glucose dans le sang en stimulant la sécrétion d'insuline et en diminuant la sécrétion de glucagon de manière glucodépendante. Avec le sémaglutide, le taux de sécrétion d'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2 était comparable à celui observé chez des sujets en bonne santé.



**Figure 3** Taux moyen de sécrétion d'insuline par rapport à la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 durant une perfusion de glucose par paliers avant le traitement (c.-à-d. au départ) et après 12 semaines de traitement par le sémaglutide ou un placebo, et chez les patients en bonne santé non traités

Lors d'un épisode d'hypoglycémie provoquée, le sémaglutide, comparativement au placebo, n'a pas modifié les réponses contre-régulatrices de l'augmentation du glucagon et n'a pas altéré la diminution de peptide C chez les patients atteints de diabète de type 2.

### Vidange gastrique

Le sémaglutide ralentit légèrement la vidange gastrique au début de la phase postprandiale et, par conséquent, l'apparition du glucose dans la circulation après un repas.

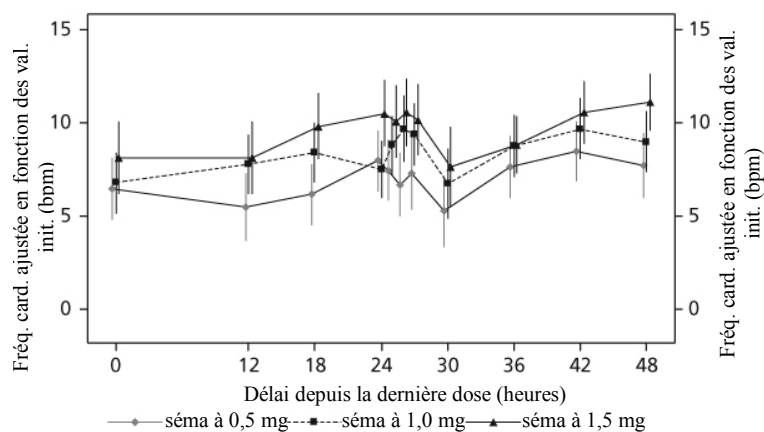
### Électrophysiologie cardiaque (intervalle QTc)

L'effet du sémaglutide sur la repolarisation cardiaque a été évalué dans le cadre d'un essai sur l'intervalle QTc. Le sémaglutide n'a pas prolongé les intervalles QTc à des niveaux de doses dépassant le seuil thérapeutique (jusqu'à 1,5 mg à l'état d'équilibre).

On a réalisé un essai à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et par traitement actif et à groupes parallèles pour évaluer l'effet du sémaglutide sur les paramètres de l'intervalle à l'ECG chez des sujets en bonne santé (sémaglutide : N = 83, placebo : N = 83). Du sémaglutide ou un placebo de sémaglutide a été administré une fois par semaine pendant 16 semaines selon un schéma d'augmentation posologique. La dose de départ du sémaglutide ou du placebo de sémaglutide était de 0,25 mg, administrée une fois par semaine pendant 4 semaines. La dose est

ensuite passée à 0,5 mg une fois par semaine pendant 4 semaines, puis à 1 mg une fois par semaine pendant 4 semaines, et finalement à 1,5 mg une fois par semaine (1,5 fois la dose thérapeutique maximale recommandée) pendant 4 semaines. Des évaluations par ECG ont été réalisées au début de l'étude et à la fin des semaines 7, 11 et 15, après l'administration des doses hebdomadaires de sémaglutide ou de placebo à 0,5 mg, 1 mg et 1,5 mg, respectivement.

**Fréquence cardiaque :** Le traitement par le sémaglutide était associé à une augmentation de la fréquence cardiaque à tous les niveaux de doses. En ce qui concerne la variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport au départ, la différence maximale entre le sémaglutide et le placebo était de 8,48 bpm (IC à 90 % : 6,87, 10,09) à la dose de 0,5 mg, de 9,66 bpm (IC à 90 % : 7,88, 11,44) à la dose de 1 mg, et de 11,10 bpm (IC à 90 % : 9,58, 12,62) à la dose de 1,5 mg (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Augmentation de la fréquence cardiaque et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque).



Les barres représentent l'IC bilatéral à 90 % correspondant.

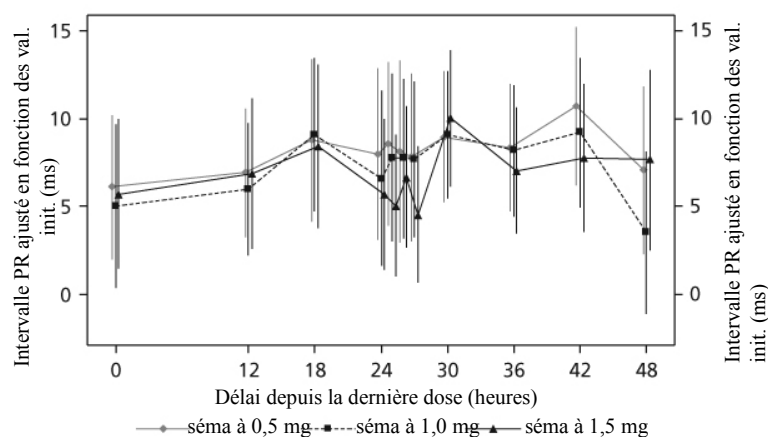
Fréq. : fréquence; card. : cardiaque; val. : valeurs; init. : initiales; bpm : battements/min

Les moyennes sont tirées d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées, où les onze points temporels d'échantillonnage appariés dans le temps sont saisis comme variables dépendantes, avec le traitement comme facteur fixe et les mesures initiales comme covariable. Le traitement et la covariable sont imbriqués dans les points temporels. Une matrice de covariance non structurée a été appliquée.

**Figure 4** **Fréquence cardiaque. Différence estimée entre les traitements ajustée en fonction des valeurs initiales et du placebo – sémaglutide à 0,5 mg, 1 mg et 1,5 mg**

**Intervalle PR :** Le sémaglutide entraîne un allongement de l'intervalle PR. Par contre, selon les études portant sur l'intervalle posologique allant de 0,5 mg à 1,5 mg, cet effet n'est pas proportionnel à la dose. En ce qui concerne la variation moyenne de l'intervalle PR par rapport au départ, la différence maximale entre le sémaglutide et le placebo était de 10,72 ms (IC à 90 % : 6,25, 15,20) à la dose de 0,5 mg, de 9,22 ms (IC à 90 % : 4,96, 13,47) à la dose de 1 mg, et de 10,02 ms (IC à 90 % : 6,15, 13,89) à la dose de 1,5 mg (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de l'intervalle PR et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle PR).

Dans le cadre des essais de phase III, y compris l'essai portant sur les effets cardiovasculaires, on n'a décelé aucun déséquilibre entre le sémaglutide et les comparateurs en ce qui a trait à toute forme de bloc AV ou aux syncopes.



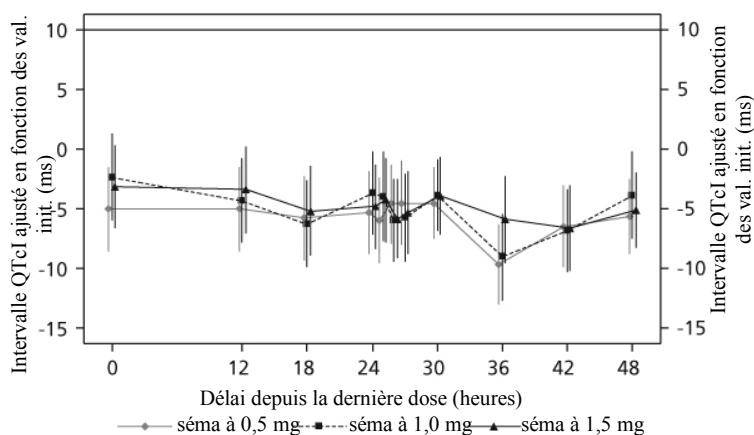
Les barres représentent l'IC bilatéral à 90 % correspondant.

val. : valeurs; init. : initiales

Les moyennes sont tirées d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées, où les onze points temporels d'échantillonnage appariés dans le temps sont saisis comme variables dépendantes, avec le traitement comme facteur fixe et les mesures initiales comme covariable. Le traitement et la covariable sont imbriqués dans les points temporels. Une matrice de covariance non structurée a été appliquée.

**Figure 5** Intervalle PR. Différence estimée entre les traitements ajustée en fonction des valeurs initiales et du placebo – sémaglutide à 0,5 mg, 1 mg et 1,5 mg

*Intervalle QTcI* : À des doses de 0,5, 1,0 et 1,5 mg, le sémaglutide a été associé à un effet de raccourcissement de l'intervalle QTcI pendant la période étudiée (de 0 à 48 heures). Il n'y a par contre aucune preuve que cet effet est proportionnel à la dose. En ce qui concerne la variation moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au départ, la différence maximale entre le sémaglutide et le placebo était de -9,61 ms (IC à 90 % : -12,96, -6,25) à la dose de 0,5 mg, de -9,04 ms (IC à 90 % : -12,64, -5,44) à la dose de 1 mg, et de -6,56 ms (IC à 90 % : -10,14, -2,98) à la dose de 1,5 mg.



Les barres représentent l'IC bilatéral à 90 % correspondant.

val. : valeurs; init. : initiales

Les moyennes sont tirées d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées, où les onze points temporels d'échantillonnage appariés dans le temps sont saisis comme variables dépendantes, avec le traitement comme facteur fixe et les mesures initiales comme covariable. Le traitement et la covariable sont imbriqués dans les points temporels. Une matrice de covariance non structurée a été appliquée.

**Figure 6**      **Intervalle QTcI. Différence estimée entre les traitements ajustée en fonction des valeurs initiales, du placebo et de la fréquence cardiaque – sémaglutide à 0,5 mg, 1 mg et 1,5 mg.**

### **Pharmacocinétique**

Le sémaglutide possède des propriétés pharmacocinétiques compatibles avec l'administration hebdomadaire, sa demi-vie d'élimination étant d'environ 1 semaine.

**Absorption :** La biodisponibilité absolue du sémaglutide administré par voie s.c. était de 89 %.

**Distribution :** Le volume moyen de distribution du sémaglutide après une administration par voie s.c. à des patients atteints de diabète de type 2 était d'environ 12,5 L. Le sémaglutide se lie de manière considérable à l'albumine plasmatique (> 99 %).

**Métabolisme :** Le sémaglutide est métabolisé par clivage protéolytique du squelette peptidique et bêta-oxydation séquentielle de la chaîne latérale de l'acide gras.

**Élimination :** Les matières découlant du sémaglutide étaient principalement excrétées dans l'urine et les fèces. Environ 3 % de la dose était excrétée dans l'urine sous la forme de sémaglutide inchangé.

La clairance du sémaglutide chez les patients atteints de diabète de type 2 était d'environ 0,05 L/h. Avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine, le sémaglutide reste présent dans la circulation pendant environ 5 semaines après la dernière dose.

### ***Populations particulières et états pathologiques***

**Personnes âgées :** L'âge n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sémaglutide.

**Sexe :** Le sexe n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sémaglutide.

**Race :** La race (blanche, noire ou afro-américaine, asiatique) n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sémaglutide.

**Origine ethnique :** L'origine ethnique (hispanique/non hispanique) n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sémaglutide.

**Poids corporel :** Le poids corporel a eu un effet sur l'exposition au sémaglutide. Un poids plus élevé est lié à une exposition plus faible. Les doses de sémaglutide à 0,5 mg et à 1 mg fournissent une exposition systémique adéquate pour un poids corporel de 40 à 198 kg. Un poids plus faible a été associé à une exposition accrue et une fréquence plus élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux.



**Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de sémaglutide. Cela a été démontré dans le cadre d'une étude au cours de laquelle on a administré une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide à des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale (légère, modérée, grave, terminale), en comparaison à des sujets présentant une fonction rénale normale. Cette conclusion a également été démontrée chez les sujets atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave d'après les données tirées d'études de phase III. Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose d'OZEMPIC® chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave.

**Insuffisance hépatique :** L'insuffisance hépatique n'a eu aucun effet sur l'exposition au sémaglutide dans le cadre d'une étude portant sur une dose unique de 0,5 mg. Les propriétés pharmacocinétiques du sémaglutide ont été évaluées pendant une étude menée chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique (légère, modérée, grave), en comparaison à des sujets présentant une fonction hépatique normale. Aucun essai de phase III n'a été réalisé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique et de diabète de type 2.

**Enfants :** Le sémaglutide n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants.

#### **Durée de l'effet**

La concentration maximale a été atteinte 1 à 3 jours après l'administration de la dose.

L'exposition a atteint l'état d'équilibre après 4 ou 5 semaines (administration hebdomadaire). Chez les patients atteints de diabète de type 2, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre (après l'administration de sémaglutide à 0,5 mg ou à 1 mg par voie s.c.) étaient d'environ 16 nmol/L et 30 nmol/L, respectivement.

L'exposition au sémaglutide augmente de manière proportionnelle à la dose avec des doses de 0,5 mg et de 1 mg.

Une exposition semblable a été atteinte après l'administration de sémaglutide par voie s.c. dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras.

#### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Garder loin de l'élément réfrigérant. Protéger de la chaleur excessive et de la lumière. Ne pas congeler OZEMPIC® et ne pas l'utiliser s'il a été congelé.

Laisser le capuchon du stylo en place lorsqu'OZEMPIC® n'est pas utilisé afin de le protéger de la lumière.

#### **Conditions d'entreposage recommandées pour OZEMPIC®**

| Avant la première utilisation       | Après la première utilisation        |                                     |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C | À la température ambiante sous 30 °C | Au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C |
| Jusqu'à la date de péremption       | 8 semaines                           |                                     |

Toujours retirer l'aiguille immédiatement après chaque injection, puis ranger OZEMPIC<sup>®</sup> sans qu'une aiguille y soit fixée afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection, une fuite de solution ou une dose inexacte.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Chaque stylo OZEMPIC<sup>®</sup> doit être utilisé par un seul patient. Le stylo OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit jamais être partagé entre les patients, même si l'aiguille a été changée.

L'ajout de substances à OZEMPIC<sup>®</sup> peut entraîner la dégradation du sémaglutide. OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux, notamment des liquides pour perfusion.

On doit informer le patient de jeter l'aiguille après chaque injection conformément aux exigences locales.

OZEMPIC<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé s'il n'a pas une apparence limpide et incolore.

OZEMPIC<sup>®</sup> peut être administré avec des aiguilles d'une longueur de 8 mm ou moins. Le stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine<sup>®</sup> et NovoTwist<sup>®</sup>.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

OZEMPIC<sup>®</sup> est offert dans un stylo multidose prérempli jetable qui contient la solution médicamenteuse, le sémaglutide, dans une cartouche de 1,5 mL ou de 3 mL.

Chaque mL de solution OZEMPIC<sup>®</sup> contient 1,34 mg de sémaglutide et les ingrédients non médicaux suivants : phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol et eau pour injection.

L'emballage primaire contient une cartouche en verre (de type I) de 1,5 mL ou de 3 mL munie à une extrémité d'un piston en caoutchouc (chlorobutyle) et à l'autre d'un capuchon en aluminium avec un disque en caoutchouc (bromobutyle/polyisoprène) inséré. La cartouche est assemblée dans un stylo multidose prérempli jetable fait de polypropylène, de polyoxyméthylène, de polycarbonate et d'acrylonitrile-butadiène-styrène.

Il existe deux variantes du stylo multidose prérempli pour OZEMPIC<sup>®</sup> :

Le stylo OZEMPIC<sup>®</sup> permettant d'injecter des doses de 0,25 mg ou de 0,5 mg contient 1,5 mL de solution, ce qui équivaut à 2 mg de sémaglutide. Le stylo OZEMPIC<sup>®</sup> permettant d'injecter des doses de 1 mg contient 3 mL de solution, ce qui équivaut à 4 mg de sémaglutide.

Les patients ne doivent en aucun temps administrer le volume entier du stylo.

L'emballage d'OZEMPIC<sup>®</sup> contient des aiguilles NovoFine<sup>®</sup> Plus.

Formats :

### Boîte de 1 stylo

- Le stylo permet d'injecter des doses de 0,25 mg ou de 0,5 mg.
- 6 aiguilles NovoFine<sup>®</sup> Plus
- Le produit doit être utilisé pour l'augmentation progressive de la dose et le traitement d'entretien à une dose de 0,5 mg.

### Boîte de 1 stylo

- Le stylo permet d'injecter des doses de 1 mg.
- 4 aiguilles NovoFine<sup>®</sup> Plus
- Le produit doit être utilisé pour le traitement d'entretien à une dose de 1 mg uniquement.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

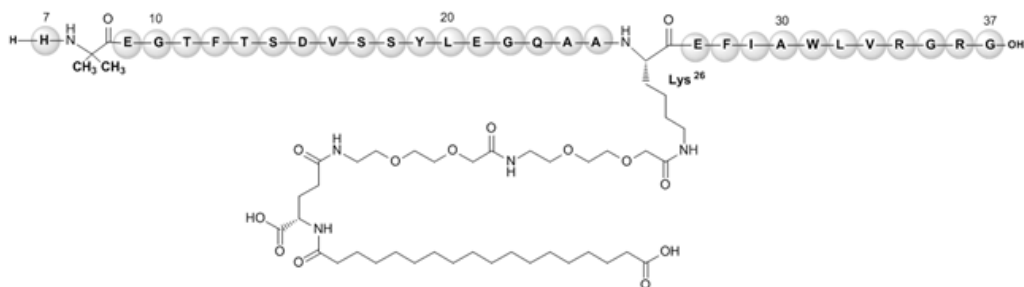
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : OZEMPIC<sup>®</sup>

Nom chimique : Séماغlutide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>187</sub> H<sub>291</sub> N<sub>45</sub> O<sub>59</sub> et 4 113,6 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Chaque mL de solution OZEMPIC<sup>®</sup> contient 1,34 mg de séماغlutide. Chaque stylo prérempli contient 1,5 mL ou 3 mL de solution OZEMPIC<sup>®</sup>, ce qui équivaut à 2 mg ou à 4 mg de séماغlutide.

#### Caractéristiques du produit

OZEMPIC<sup>®</sup> (séماغlutide) est une solution limpide et incolore.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Données démographiques et plan des essais

L'efficacité et l'innocuité d'OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg et à 1 mg administré une fois par semaine ont été évaluées dans le cadre de six essais de phase IIIa contrôlés et à répartition aléatoire. Parmi ceux-ci, quatre essais (3626, 3624, 3625 et 3627 [SUSTAIN 2 à 5]) portaient sur le traitement d'association et avaient pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité glycémique, tandis qu'un essai de 2 ans (3744 [SUSTAIN 6]) avait pour objectif principal l'évaluation de l'innocuité (risque cardiovasculaire). Un autre essai a été mené auprès de 1 201 patients afin de comparer l'efficacité et l'innocuité d'OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg et à 1 mg administré une fois par semaine à celles du dulaglutide à 0,75 mg et à 1,5 mg administré une fois par semaine (SUSTAIN 7).

Le tableau 3 résume les données démographiques et les plans des quatre essais pivots de

phase IIIa portant sur le traitement d'association, de l'étude sur l'innocuité cardiovasculaire (SUSTAIN 6), et de l'essai de comparaison de l'efficacité et de l'innocuité (SUSTAIN 7).

**Tableau 3 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques selon des indications particulières**

| N° de l'étude    | Plan et durée de l'essai   | Posologie et voie d'administration   | Traitement de fond  | Sujets de l'essai (n = nombre) <sup>a</sup> | Âge moyen (intervalle)                                  | Sexe N (%)   |
|------------------|--|--|---|---|---|--|
| 3626 (SUSTAIN 2) | Essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupes parallèles et contrôlé par traitement actif, d'une durée de 56 semaines | OZEMPIC® à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine + placebo de sitagliptine une fois par jour<br>ou<br>OZEMPIC® à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine + placebo de sitagliptine une fois par jour<br>ou<br>sitagliptine à 100 mg une fois par jour + placebo d'OZEMPIC® à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>sitagliptine à 100 mg une fois par jour + placebo d'OZEMPIC® à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine | Metformine, thiazolidinédione ou metformine + thiazolidinédione | 1 225                                       | Moyenne (É.-T.)<br>55,1 (10,0)<br>Intervalle :<br>23-83 | Femmes :<br>605<br>(49,4)<br>Hommes :<br>620<br>(50,6) |
| 3624 (SUSTAIN 3) | Essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, ouvert, à groupes parallèles et contrôlé par traitement actif, d'une durée de 56 semaines                          | OZEMPIC® à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>exénatide à LP à 2 mg une fois par semaine   | 1 ou 2 ADO (metformine, thiazolidinédione ou sulfonyleurée)     | 809   | Moyenne (É.-T.)<br>56,6 (10,7)<br>Intervalle :<br>20-83 | Femmes :<br>362<br>(44,7)<br>Hommes :<br>447<br>(55,3) |

| N° de l'étude       | Plan et durée de l'essai  | Posologie et voie d'administration  | Traitement de fond                       | Sujets de l'essai (n = nombre) <sup>a</sup> | Âge moyen (intervalle)                                  | Sexe N (%)   |
|---------------------|---|---|--|---|---|--|
| 3625<br>(SUSTAIN 4) | Essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, ouvert, à groupes parallèles et contrôlé par traitement actif, d'une durée de 30 semaines | OZEMPIC <sup>®</sup> à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>OZEMPIC <sup>®</sup> à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>insuline glargine à 10 UI par voie s.c. au départ; la dose a ensuite été ajustée jusqu'à la cible une fois par jour | Metformine avec ou sans une sulfonylurée | 1 082                                       | Moyenne (É.-T.)<br>56,5 (10,4)<br>Intervalle :<br>22-82 | Femmes :<br>508<br>(47,0)<br>Hommes :<br>574<br>(53,0) |
| 3627<br>(SUSTAIN 5) | Essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles et contrôlé par placebo, d'une durée de 30 semaines   | OZEMPIC <sup>®</sup> à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>OZEMPIC <sup>®</sup> à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>placebo à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>placebo à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine      | Insuline basale avec ou sans metformine  | 396   | Moyenne (É.-T.)<br>58,8 (10,1)<br>Intervalle :<br>19-86 | Femmes :<br>174<br>(43,9)<br>Hommes :<br>222<br>(56,1) |

| N° de l'étude       | Plan et durée de l'essai  | Posologie et voie d'administration   | Traitement de fond      | Sujets de l'essai (n = nombre) <sup>a</sup> | Âge moyen (intervalle)                                 | Sexe N (%)   |
|---------------------|---|--|-------------------------|---|--|--|
| 3744<br>(SUSTAIN 6) | Essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles et contrôlé par placebo portant sur les effets cardiovasculaires, d'une durée de 104 semaines | OZEMPIC <sup>®</sup> à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine + traitement de référence<br>ou<br>OZEMPIC <sup>®</sup> à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine + traitement de référence<br>ou<br>placebo à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine + traitement de référence<br>ou<br>placebo à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine + traitement de référence | Traitement de référence | 3 297                                       | Moyenne (É.-T.)<br>64,6 (7,4)<br>Intervalle :<br>50-89 | Femmes :<br>1 295 (39,3)<br>Hommes :<br>2 002 (60,7) |
| 4216<br>(SUSTAIN 7) | Essai multicentrique, multinational, ouvert, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et contrôlé par traitement actif, d'une durée de 40 semaines   | OZEMPIC <sup>®</sup> à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>OZEMPIC <sup>®</sup> à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>dulaglutide à 0,75 mg par voie s.c. une fois par semaine<br>ou<br>dulaglutide à 1,5 mg par voie s.c. une fois par semaine  | Metformine              | 1 201                                       | Moyenne (É.-T.)<br>56 (10,6)<br>Intervalle :<br>22-84  | Femmes :<br>537 (44,8)<br>Hommes :<br>662 (55,2)     |

<sup>a</sup> Sujets répartis aléatoirement exposés à au moins une dose de sémaglutide

ADO = antidiabétique oral

É.-T. = écart-type

s.c. = sous-cutanée

\* Sulfonylurée, glinide, inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases ou thiazolidinédiones

## En association avec de la metformine et/ou une thiazolidinédione – SUSTAIN 2

Dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupes parallèles et contrôlé par traitement actif de 56 semaines, 1 231 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:2:1:1 pour recevoir OZEMPIC® à 0,5 mg et un placebo de sitagliptine, OZEMPIC® à 1 mg et un placebo de sitagliptine, de la sitagliptine et un placebo d'OZEMPIC® à 0,5 mg ou de la sitagliptine et un placebo d'OZEMPIC® à 1 mg, tous en association avec de la metformine (94 %) et/ou une thiazolidinédione (6 %). Pendant toute la durée de l'essai, les sujets ont continué de prendre le traitement de fond qu'ils utilisaient avant l'essai. L'objectif principal était de comparer l'effet du sémaglutide à 2 niveaux de doses une fois par semaine à celui de la sitagliptine à 100 mg une fois par jour sur la maîtrise de la glycémie après 56 semaines de traitement.

L'âge moyen des patients était de 55 ans et la durée moyenne du diabète de type 2 était de 6,6 ans. Race : 68 % de race blanche, 5 % de race noire ou afro-américaine et 25 % de race asiatique. Origine ethnique : 17 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine (n = 209). Au total, 51 % étaient des hommes et l'IMC moyen était de 32 kg/m<sup>2</sup>.

Le traitement par OZEMPIC® à 0,5 mg et à 1 mg administré une fois par semaine pendant 56 semaines a entraîné une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> statistiquement supérieure à celle obtenue avec la sitagliptine (voir le tableau 4 et la figure 7).

**Tableau 4 Résultats à la semaine 56 d'un essai portant sur OZEMPIC® en comparaison à la sitagliptine – En association avec de la metformine et/ou une thiazolidinédione**

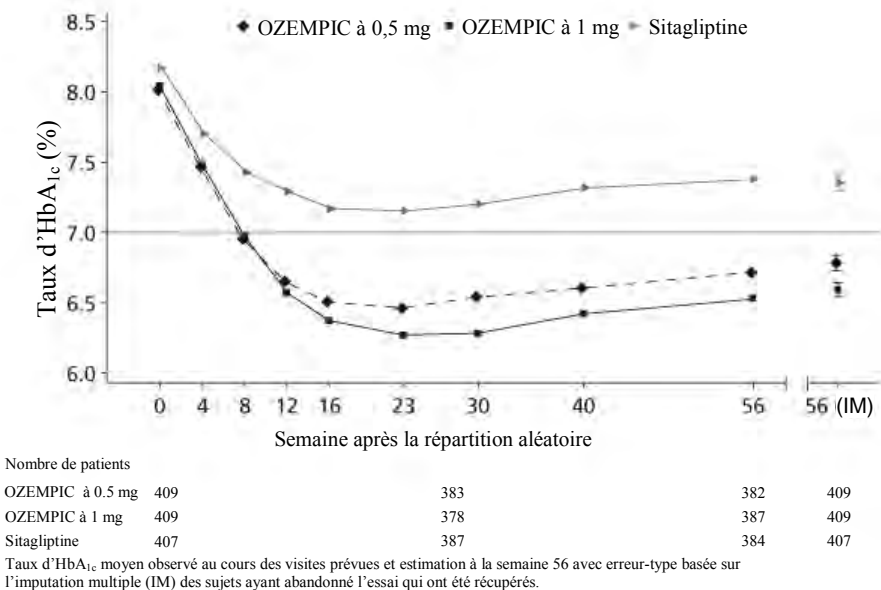
|   | OZEMPIC®<br>à 0,5 mg | OZEMPIC®<br>à 1 mg   | Sitagliptine<br>à 100 mg |
|---|----------------------|----------------------|--------------------------|
| <b>Population en intention de traiter (N)<sup>a</sup></b>                         | 409                  | 409                  | 407                      |
| <b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |                      |                      |                          |
| Moyenne initiale  | 8,0                  | 8,0                  | 8,2                      |
| Variation entre le début et la semaine 56 <sup>b</sup>                            | -1,3                 | -1,5                 | -0,7                     |
| Différence p/r à la sitagliptine <sup>b</sup><br>[intervalle de confiance à 95 %] | -0,6<br>[-0,7; -0,4] | -0,8<br>[-0,9; -0,6] | –                        |
| Valeur p <sup>c</sup>   | < 0,0001             | < 0,0001             | –                        |
| <b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub><br/>&lt; 7 %</b>            | 66                   | 73                   | 40                       |
| <b>Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)</b>                                       |                      |                      |                          |
| Moyenne initiale  | 9,3                  | 9,3                  | 9,6                      |
| Variation entre le début et la semaine 56 <sup>b</sup>                            | -1,95                | -2,41                | -1,25                    |
| <b>Poids corporel (kg)</b>  |                      |                      |                          |
| Moyenne initiale  | 89,9                 | 89,2                 | 89,3                     |
| Variation entre le début et la semaine 56 <sup>b</sup>                            | -4,2                 | -5,5                 | -1,7                     |

<sup>a</sup> La population en intention de traiter comprend tous les sujets répartis aléatoirement et exposés. À la semaine 56, le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA<sub>1c</sub>) était manquant pour 7 %, 5 % et 6 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir OZEMPIC® à 0,5 mg, OZEMPIC® à 1 mg et la sitagliptine, respectivement. Pendant l'essai, 5 %, 2 % et 19 % de ces mêmes patients ont reçu un médicament de secours. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de l'imputation multiple, d'après la récupération des sujets ayant abandonné l'essai.

<sup>b</sup> Population en intention de traiter analysée à l'aide d'un modèle ANCOVA ajusté selon la valeur initiale et le pays.

<sup>c</sup> Valeur p bilatérale pour la non-infériorité (marge de 0,3 %) et la supériorité, analysée de façon hiérarchique.





**Figure 7** Taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen (%) au fil du temps – début de l'essai à la semaine 56 (SUSTAIN 2)

### En association avec de la metformine ou de la metformine jointe à une sulfonyleurée – SUSTAIN 3

Dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, ouvert et contrôlé par traitement actif de 56 semaines, 813 patients prenant de la metformine en monothérapie (49 %), de la metformine en association avec une sulfonyleurée (45 %) ou une thiazolidinédione (6 %) ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg une fois par semaine ou de l'exénatide à LP à 2 mg une fois par semaine. Pendant toute la durée de l'essai, les sujets devaient continuer de prendre le traitement de fond qu'ils utilisaient avant l'essai.

L'objectif principal était de comparer l'effet du sémaglutide à 1 mg une fois par semaine à celui de l'exénatide à LP à 2 mg une fois par semaine sur la maîtrise glycémique après 56 semaines de traitement.

L'âge moyen des patients était de 57 ans et la durée moyenne du diabète de type 2 était de 9 ans. Race : 84 % de race blanche, 7 % de race noire ou afro-américaine et 2 % de race asiatique. Origine ethnique : 24 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine (n = 197). Au total, 55 % étaient des hommes et l'IMC moyen était de 34 kg/m<sup>2</sup>.

Le traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg administré une fois par semaine pendant 56 semaines a entraîné une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> statistiquement supérieure à celle obtenue avec l'exénatide à LP à 2 mg administré une fois par semaine (voir le tableau 5).

**Tableau 5 Résultats à la semaine 56 d'un essai portant sur OZEMPIC® en comparaison à l'exénatide à 2 mg administré une fois par semaine – En association avec de la metformine ou de la metformine jointe à une sulfonyleurée**

|  | <b>OZEMPIC®<br/>à 1 mg</b> | <b>Exénatide à LP<br/>à 2 mg</b> |
|--|----------------------------|----------------------------------|
| <b>Population en intention de traiter (N)<sup>a</sup></b>                          | 404                        | 405                              |
| <b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>   |                            |                                  |
| Moyenne initiale   | 8,4                        | 8,3                              |
| Variation entre le début et la semaine 56 <sup>b</sup>                             | -1,4                       | -0,9                             |
| Différence p/r à l'exénatide à LP <sup>b</sup><br>[intervalle de confiance à 95 %] | -0,5<br>[-0,7; -0,3]       | –                                |
| Valeur <i>p</i> <sup>c</sup>   | < 0,0001                   |                                  |
| <b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                 | 62                         | 40                               |
| <b>Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)</b>  |                            |                                  |
| Moyenne initiale   | 10,6                       | 10,4                             |
| Variation entre le début et la semaine 56 <sup>b</sup>                             | -2,47                      | -1,87                            |
| <b>Poids corporel (kg)</b>   |                            |                                  |
| Moyenne initiale   | 96,2                       | 95,4                             |
| Variation entre le début et la semaine 56 <sup>b</sup>                             | -4,8                       | -2,0                             |

<sup>a</sup> La population en intention de traiter comprend tous les sujets répartis aléatoirement et exposés. À la semaine 56, le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA<sub>1c</sub>) était manquant pour 9 % et 11 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir OZEMPIC® à 1 mg et l'exénatide à LP à 2 mg, respectivement. Pendant l'essai, 5 % et 10 % de ces mêmes patients ont reçu un médicament de secours. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de l'imputation multiple, d'après la récupération des sujets ayant abandonné l'essai.

<sup>b</sup> Population en intention de traiter analysée à l'aide d'un modèle ANCOVA ajusté selon la valeur initiale et le pays.

<sup>c</sup> Valeur *p* bilatérale pour la non-infériorité (marge de 0,3 %) et la supériorité, analysée de façon hiérarchique.

#### **En association avec un ou deux antidiabétiques oraux : metformine en monothérapie ou metformine jointe à une sulfonyleurée – SUSTAIN 4**

Dans le cadre d'un essai ouvert, contrôlé par traitement actif et à groupes parallèles de 30 semaines, 1 089 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir OZEMPIC® à 0,5 mg une fois par semaine, OZEMPIC® à 1 mg une fois par semaine ou de l'insuline glargine une fois par jour en association avec de la metformine (48 %) ou de la metformine jointe à une sulfonyleurée (51 %) comme traitement de fond. Pendant toute la durée de l'essai, les sujets devaient continuer de prendre le traitement de fond qu'ils utilisaient avant l'essai. Les patients traités par de l'insuline glargine ont reçu une dose de 10 unités au départ, injectée une fois par jour. L'ajustement de la dose d'insuline visait à atteindre une GPJ de 4,0 à < 5,5 mmol/L (71 à < 100 mg/dL), sans dose maximale précisée. La dose moyenne quotidienne d'insuline à la fin de l'essai était de 29 unités par jour.

L'objectif principal était de comparer l'effet du sémaglutide à 2 niveaux de doses une fois par semaine à celui de l'insuline glargine une fois par jour sur la maîtrise de la glycémie après 30 semaines de traitement.

L'âge moyen des patients était de 57 ans et la durée moyenne du diabète de type 2 était de 8,6 ans. Race : 77 % de race blanche, 9 % de race noire ou afro-américaine et 11 % de race asiatique. Origine ethnique : 20 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine (n = 213). Au total, 53 % étaient des hommes et l'IMC moyen était de 33 kg/m<sup>2</sup>.

Le traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg et à 1 mg une fois par semaine pendant 30 semaines a entraîné une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> statistiquement supérieure à celle obtenue avec l'insuline glargine (voir le tableau 6).

**Tableau 6 Résultats à la semaine 30 d'un essai portant sur OZEMPIC<sup>®</sup> en comparaison à l'insuline glargine – En association avec un ou deux antidiabétiques oraux : metformine en monothérapie ou metformine jointe à une sulfonylurée**

|   | <b>OZEMPIC<sup>®</sup><br/>à 0,5 mg</b> | <b>OZEMPIC<sup>®</sup><br/>à 1 mg</b> | <b>Insuline<br/>glargine</b> |
|---|---|---------------------------------------|------------------------------|
| <b>Population en intention de traiter (N)<sup>a</sup></b>                             | 362                                     | 360                                   | 360                          |
| <b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |   |                                       |                              |
| Moyenne initiale  | 8,1                                     | 8,2                                   | 8,1                          |
| Variation entre le début et la semaine 30 <sup>b</sup>                                | -1,2                                    | -1,5                                  | -0,9                         |
| Différence p/r à l'insuline glargine <sup>b</sup><br>[intervalle de confiance à 95 %] | -0,3<br>[-0,5; -0,1]                    | -0,6<br>[-0,8; -0,4]                  | –                            |
| Valeur p <sup>c</sup>   | < 0,0047                                | < 0,0001                              |                              |
| <b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>c</sup></b>        | 55                                      | 66                                    | 40                           |
| <b>Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)</b>   |   |                                       |                              |
| Moyenne initiale  | 9,6                                     | 9,9                                   | 9,7                          |
| Variation entre le début et la semaine 30 <sup>b</sup>                                | -1,93                                   | -2,56                                 | -2,06                        |
| <b>Poids corporel (kg)</b>  |   |                                       |                              |
| Moyenne initiale  | 93,7                                    | 94,0                                  | 92,6                         |
| Variation entre le début et la semaine 30 <sup>b</sup>                                | -3,2                                    | -4,7                                  | 0,9                          |

<sup>a</sup> La population en intention de traiter comprend tous les sujets répartis aléatoirement et exposés. À la semaine 30, le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA<sub>1c</sub>) était manquant pour 8 %, 6 % et 6 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg, OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg et de l'insuline glargine, respectivement. Pendant l'essai, 4 %, 3 % et 1 % de ces mêmes patients ont reçu un médicament de secours. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de l'imputation multiple, d'après la récupération des sujets ayant abandonné l'essai.

<sup>b</sup> Population en intention de traiter analysée à l'aide d'un modèle ANCOVA ajusté selon la valeur initiale, le pays et les facteurs de stratification.

<sup>c</sup> Valeur p bilatérale pour la non-infériorité (marge de 0,3 %) et la supériorité, analysée de façon hiérarchique.

### **En association avec une insuline basale – SUSTAIN 5**

Dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles de 30 semaines, 397 patients dont la maladie n'était pas adéquatement maîtrisée avec une insuline basale avec ou sans metformine ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:2:1:1 pour

recevoir OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg une fois par semaine, OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg une fois par semaine, un placebo à 0,5 mg une fois par semaine ou un placebo à 1 mg une fois par semaine comme appoint au traitement de fond utilisé avant l'essai. Chez les patients qui présentaient un taux d'HbA<sub>1c</sub> ≤ 8,0 % au moment de la sélection, la dose d'insuline a été réduite de 20 % au début de l'essai afin de diminuer le risque d'hypoglycémie.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité du sémaglutide à 2 niveaux de doses une fois par semaine par rapport au placebo sur la maîtrise de la glycémie chez les sujets atteints de diabète de type 2 traités par une insuline basale.

L'âge moyen des patients était de 59 ans et la durée moyenne du diabète de type 2 était de 13 ans. Race : 78 % de race blanche, 5 % de race noire ou afro-américaine et 17 % de race asiatique. Origine ethnique : 12 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine (n = 46). Au total, 56 % étaient des hommes et l'IMC moyen était de 32 kg/m<sup>2</sup>.

Le traitement par OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg et à 1 mg a entraîné une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> statistiquement supérieure à celle obtenue avec le placebo après 30 semaines (voir le tableau 7).

**Tableau 7 Résultats à la semaine 30 d'un essai portant sur OZEMPIC<sup>®</sup> en association avec une insuline basale avec ou sans metformine**

|  | OZEMPIC <sup>®</sup><br>à 0,5 mg | OZEMPIC <sup>®</sup><br>à 1 mg | Placebo |
|--|----------------------------------|--------------------------------|---------|
| <b>Population en intention de traiter (N)<sup>a</sup></b>                  | 132                              | 131                            | 133     |
| <b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>   |                                  |                                |         |
| Moyenne initiale   | 8,4                              | 8,3                            | 8,4     |
| Variation entre le début et la semaine 30 <sup>b</sup>                     | -1,3                             | -1,7                           | -0,2    |
| Différence p/r au placebo <sup>b</sup><br>[intervalle de confiance à 95 %] | -1,1<br>[-1,4; -0,8]             | -1,6<br>[-1,8; -1,3]           | –       |
| Valeur <i>p</i> <sup>c</sup>   | < 0,0001                         | < 0,0001                       |         |
| <b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>         | 56                               | 73                             | 13      |
| <b>Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)</b>                                |                                  |                                |         |
| Moyenne initiale   | 8,9                              | 8,5                            | 8,6     |
| Variation entre le début et la semaine 30 <sup>b</sup>                     | -1,55                            | -2,17                          | -0,45   |
| <b>Poids corporel (kg)</b>   |                                  |                                |         |
| Moyenne initiale   | 92,7                             | 92,5                           | 89,9    |
| Variation entre le début et la semaine 30 <sup>b</sup>                     | -3,5                             | -6,0                           | -1,2    |

<sup>a</sup> La population en intention de traiter comprend tous les sujets répartis aléatoirement et exposés. À la semaine 30, le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA<sub>1c</sub>) était manquant pour 7 %, 5 % et 5 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo, OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg et OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg, respectivement. Pendant l'essai, 14 %, 2 % et 1 % de ces mêmes patients ont reçu un médicament de secours. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de l'imputation multiple, d'après la récupération des sujets ayant abandonné l'essai.

<sup>b</sup> Population en intention de traiter analysée à l'aide d'un modèle ANCOVA ajusté selon la valeur initiale, le pays et les facteurs de stratification.

<sup>c</sup> Valeur *p* bilatérale pour la supériorité, analysée de façon hiérarchique.

## Effets cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque cardiovasculaire élevé

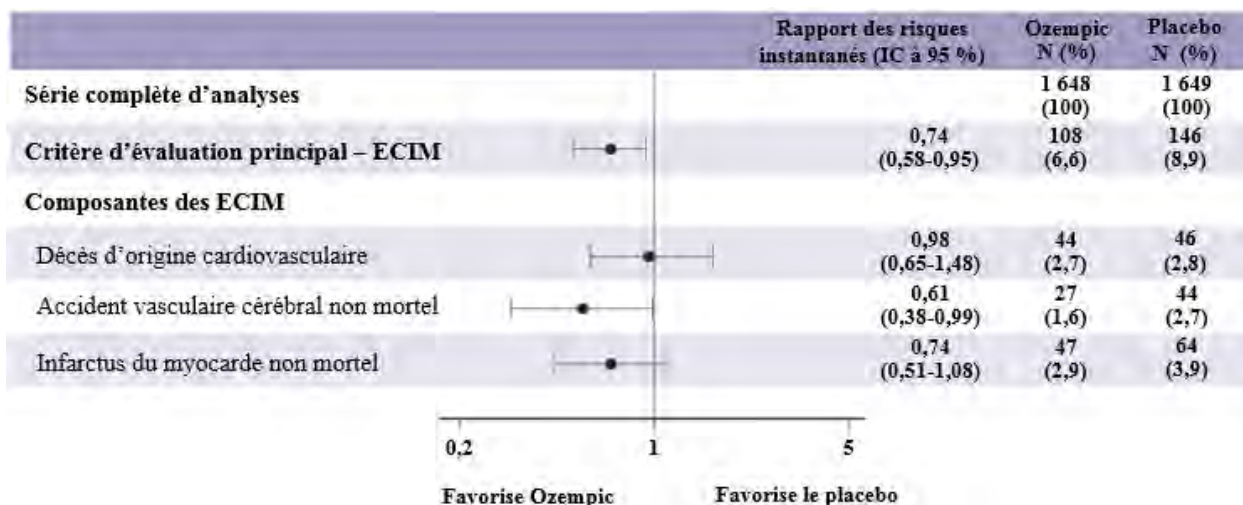
SUSTAIN 6 était un essai à double insu de 104 semaines dans le cadre duquel 3 297 patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque cardiovasculaire élevé ont été répartis

aléatoirement pour recevoir OZEMPIC<sup>®</sup> à 0,5 mg une fois par semaine, OZEMPIC<sup>®</sup> à 1 mg une fois par semaine ou un placebo en plus du traitement de référence. L'objectif principal de l'essai était de confirmer que le traitement par le sémaglutide n'entraîne pas une augmentation inacceptable du risque cardiovasculaire chez les adultes atteints de diabète de type 2, comparativement au placebo. Pour ce faire, on a démontré que la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du rapport de risques instantanés pour le sémaglutide relativement au placebo est inférieure à 1,8 lorsqu'on compare le délai avant la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ECIM).

Au total, 2 735 (83 %) patients présentaient des antécédents de maladie cardiovasculaire et 562 (17 %) patients présentaient un risque élevé, mais pas une maladie cardiovasculaire connue. L'âge moyen au départ était de 65 ans, et 61 % des patients étaient des hommes. La durée moyenne du diabète était de 13,9 ans et l'IMC moyen au départ était de 33 kg/m<sup>2</sup>. Dans l'ensemble, 83 % des patients étaient de race blanche, 7 % étaient de race noire ou afro-américaine et 8 % étaient asiatiques; 16 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine. Les maladies concomitantes dont souffraient les patients de cet essai comprenaient les suivantes, sans toutefois s'y limiter : insuffisance cardiaque (24 %), hypertension (93 %), antécédents d'accident ischémique cérébral (12 %) et antécédents d'infarctus du myocarde (33 %).

Au total, 98,0 % des patients ont terminé l'essai; on connaissait le statut vital de 99,6 % des patients à la fin de l'essai. Le principal critère d'évaluation combiné correspondait au temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ECIM) : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel. Le nombre total de sujets ayant présenté un ECIM (principal critère d'évaluation combiné) était de 254 (108 [6,6 %] avec OZEMPIC<sup>®</sup> et 146 [8,9 %] avec le placebo). Le rapport de risques instantanés estimé des ECIM associés à OZEMPIC<sup>®</sup> relativement au placebo était de 0,74 avec un intervalle de confiance à 95 % de (0,58, 0,95). On n'a observé aucune augmentation du risque d'ECIM avec OZEMPIC<sup>®</sup>.

Les résultats de l'essai SUSTAIN 6, y compris la contribution de chaque composante au critère d'évaluation principal combiné, sont présentés à la figure 8.



**Figure 8 Diagramme arborescent : analyses de chaque événement cardiovasculaire individuel (SUSTAIN 6)**

### **OZEMPIC® comparativement au dulaglutide, tous deux en association avec la metformine – SUSTAIN 7**

Dans le cadre d'un essai ouvert d'une durée de 40 semaines, 1 201 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1:1 pour recevoir une fois par semaine OZEMPIC® à 0,5 mg, le dulaglutide à 0,75 mg, OZEMPIC® à 1 mg ou le dulaglutide à 1,5 mg. Pendant toute la durée de l'essai, les sujets ont continué de prendre le traitement de fond qu'ils utilisaient avant l'essai, c'est-à-dire de la metformine une fois par jour.

L'objectif principal était le suivant : comparer l'effet sur la maîtrise glycémique de l'administration une fois par semaine de deux niveaux de doses d'OZEMPIC® à celui de l'administration une fois par semaine de chacun des deux niveaux de doses de dulaglutide, chez des sujets recevant un traitement de fond par la metformine.

La durée moyenne du diabète de type 2 chez les patients était de 7,4 ans, et l'IMC moyen était de 33,5 kg/m<sup>2</sup>. Au total, 77 % des patients étaient de race blanche, 6 % de race noire ou afro-américaine, 16 % d'origine asiatique, et 11 % (n = 138) d'origine hispanique ou latino-américaine.

Le traitement par OZEMPIC® à 0,5 mg et à 1 mg a entraîné une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> statistiquement supérieure à celle obtenue avec le dulaglutide après 40 semaines (voir le tableau 8).

**Tableau Résultats à la semaine 40 d'un essai portant sur OZEMPIC® comparativement au dulaglutide en association avec la metformine**

|  | <b>OZEMPIC® à<br/>0,5 mg</b> | <b>Dulaglutide<br/>à 0,75 mg</b> | <b>OZEMPIC® à<br/>1 mg</b> | <b>Dulaglutide<br/>à 1,5 mg</b> |
|--|------------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <b>Population en intention de traiter<br/>(n)<sup>a</sup></b>          | <b>301</b>                   | <b>299</b>                       | <b>300</b>                 | <b>299</b>                      |
| <b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)<sup>d</sup></b>                         |                              |                                  |                            |                                 |
| Moyenne initiale   | 8,3                          | 8,2                              | 8,2                        | 8,2                             |
| Variation entre le début et la<br>semaine 40 <sup>b</sup>              | -1,4                         | -1,1                             | -1,6                       | -1,3                            |
| Différence p/r au dulaglutide<br>[IC à 95 %] <sup>b</sup>              | -0,3<br>[-0,4; -0,1]         | -                                | -0,3<br>[-0,5; -0,1]       | -                               |
| Valeur <i>p</i> <sup>b</sup>   | 0,0017                       |                                  | 0,0004                     |                                 |
| <b>Patients (%) atteignant un taux<br/>d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b> | <b>65<sup>c</sup></b>        | <b>51</b>                        | <b>73<sup>c</sup></b>      | <b>63</b>                       |
| <b>Glycémie plasmatique à jeun<br/>(mmol/L)</b>                        |                              |                                  |                            |                                 |
| Moyenne initiale   | 9,8                          | 9,7                              | 9,8                        | 9,6                             |
| Variation entre le début et la<br>semaine 40 <sup>b</sup>              | -2,0                         | -2,0                             | -2,6                       | -2,0                            |
| <b>Poids corporel (kg)</b>   |                              |                                  |                            |                                 |
| Moyenne initiale   | 96,4                         | 95,6                             | 95,5                       | 93,4                            |
| Variation entre le début et la<br>semaine 40 <sup>b</sup>              | -4,2                         | -2,1                             | -5,8                       | -2,8                            |
| Différence p/r au dulaglutide<br>[IC à 95 %] <sup>b</sup>              | -2,1<br>[-3,0; -1,3]         | -                                | -3,1<br>[-3,9; -2,3]       | -                               |

<sup>a</sup> La population en intention de traiter comprend tous les sujets répartis aléatoirement et exposés. À la semaine 40, le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA<sub>1c</sub>) était manquant pour 8 %, 9 %, 5 % et 6 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir OZEMPIC® à 0,5 mg, OZEMPIC® à 1 mg, le dulaglutide à 0,75 mg et le dulaglutide à 1,5 mg, respectivement. Pendant l'essai, 1 %, 2 %, 5 % et 2 % de ces mêmes patients ont reçu un médicament de secours. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de l'imputation multiple, d'après la récupération des sujets ayant abandonné l'essai.

<sup>b</sup> Population en intention de traiter analysée à l'aide d'un modèle ANCOVA ajusté selon la valeur initiale et le pays.

<sup>c</sup> Valeur *p* bilatérale < 0,01, analyse de régression logistique ajustée selon la valeur initiale et la région.

<sup>d</sup> Valeur *p* bilatérale < 0,0001 pour la non-infériorité (marge de 0,4 %) et la supériorité, analysée de façon hiérarchique pour chaque niveau de dose dans le principal modèle mixte de l'analyse des mesures répétées.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le sémaglutide est un agoniste du récepteur du GLP-1 humain produit par la technologie d'ADN recombinant dans *Saccharomyces cerevisiae*, puis par purification des protéines. Pour obtenir des renseignements détaillés sur le mode d'action, voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action.

## TOXICOLOGIE

### Pharmacologie et innocuité

Les effets aigus du sémaglutide sur les organes vitaux (système nerveux central, système cardiovasculaire et respiration) et la fonction rénale ont été évalués après l'administration du

médicament par voie sous-cutanée à des rats, ou à des singes cynomolgus conscients, non attachés et télémésurés. Le sémaglutide a généralement été bien toléré, mais il a entraîné les effets à médiation pharmacologique suivants chez le rat : démarche anormale (marche sur les orteils), diminution de la réponse au toucher, passivité, museau sale, léthargie, horripilation et augmentation aiguë et temporaire de la diurèse. Ces effets sont survenus avec des doses équivalentes à l'exposition chez l'humain ( $C_{max}$ ) à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). Chez le singe, aucun effet indésirable aigu sur la fonction cardiovasculaire n'a été observé à des doses allant jusqu'à 14 fois l'exposition ( $C_{max}$ ) à la DMRH. Les essais *in vitro* (canal ionique hERG et fibres de Purkinje isolés de lapin) n'ont indiqué aucun effet sur la repolarisation cardiaque.

### **Toxicité à doses répétées**

Des études de toxicité à doses répétées ont été menées chez des souris, des rats et des singes. De manière générale, on a observé une diminution de la consommation d'aliments (accompagnée d'un poids corporel et d'un gain de poids diminués) dans toutes les études. On a également observé des changements moins importants et non nuisibles dans la pathologie clinique et le poids des organes chez toutes les espèces. Les signes cliniques suivants ont aussi été observés au cours des premières semaines de l'administration des doses les plus élevées : diminution de l'activité, posture voûtée et horripilation.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines, des souris ont reçu par voie sous-cutanée des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour (17, 57 et 174 fois l'exposition [ $C_{moyenne}$ ] chez l'humain à la DMRH de 1 mg/semaine). Une hyperplasie des cellules C de la thyroïde a été observée à tous les niveaux de doses; par conséquent, on n'a pas pu déterminer une dose sans effet nocif observé (DSENO) pour cette étude.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines, des rats ont reçu par voie sous-cutanée des doses de 0,03, 0,13 et 0,6 mg/kg/jour (1, 6 et 27 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH). En l'absence de résultats indésirables, on a établi la DSENO à 0,6 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 52 semaines, des singes cynomolgus ont reçu par voie sous-cutanée des doses de 0,01, 0,06 et 0,36 mg/kg/jour (0,7, 5 et 27 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH). Des électrocardiogrammes (ECG) ont révélé un bloc de branche gauche persistant aux semaines 26 et 52 chez une femelle recevant la dose élevée. De plus, une histopathologie a révélé une vacuolisation multifocale du myocarde, accompagnée d'une caryomégalie, dans le ventricule gauche d'un mâle recevant la dose élevée. Comme on n'a pas pu exclure la possibilité que ces résultats soient liés au traitement, on a établi la DSENO à 0,06 mg/kg deux fois par semaine.

### **Carcinogénèse**

Les tumeurs des cellules C de la thyroïde non mortelles observées chez des rongeurs sont un effet connu de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1. Dans le cadre d'une étude de carcinogénicité de 2 ans menée chez des souris, des doses sous-cutanées de 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour (5, 17 et 59 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon la  $C_{moyenne}$ ) ont été administrées aux mâles et des doses de 0,1, 0,3 et 1 mg/kg/jour (2, 5 et 17 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH) ont été administrées aux femelles. Des taux de fréquence élevés



d'hyperplasie focale ou multifocale des cellules C et d'adénomes des cellules C ont été observés chez les deux sexes à toutes les doses. Chez les animaux témoins, le taux de fréquence d'hyperplasie des cellules C était très faible, et aucun cas d'adénome des cellules C n'a été observé. L'augmentation du nombre d'adénomes des cellules C de la thyroïde était statistiquement significative chez les deux sexes à toutes les doses. Une augmentation du nombre de carcinomes des cellules C a été observée chez les mâles et les femelles à toutes les doses, alors qu'aucun cas n'a été répertorié chez les animaux témoins. On n'a pas pu déterminer une DSENO pour cette étude.

Dans le cadre d'une étude de carcinogénicité de 2 ans menée chez des rats Sprague-Dawley, des doses sous-cutanées de 0,0025, 0,01, 0,025 et 0,1 mg/kg/jour ont été administrées (sous la quantification, 0,4, 1,0 et 5,76 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH). Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie focale des cellules C de la thyroïde a été observée chez les mâles à toutes les doses. Une augmentation statistiquement significative des adénomes des cellules C de la thyroïde a été observée chez les mâles et les femelles à toutes les doses, et une augmentation statistiquement significative des carcinomes des cellules C de la thyroïde a été observée chez les mâles à  $\geq 0,01$  mg/kg/jour et chez les femelles à 0,1 mg/kg/jour. Les augmentations des fréquences d'adénomes et de carcinomes des cellules C de la thyroïde étaient largement proportionnelles à la dose. On n'a pas pu déterminer une DSENO pour cette étude.

Dans les deux études, on a établi que les fréquences accrues d'hyperplasie, d'adénomes et de carcinomes des cellules C de la thyroïde étaient liées au traitement. Les tumeurs des cellules C de la thyroïde sont rarement observées lors des épreuves de carcinogénicité chez la souris et le rat. La pertinence pour l'humain des cas de tumeurs des cellules C de la thyroïde observés chez ces espèces de rongeurs est inconnue et n'a pu être déterminée sur la base des résultats des études cliniques et non cliniques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Carcinogénèse et Mutagenèse).

Aucune autre tumeur liée au traitement n'a été observée dans le cadre des études de carcinogénicité.

### **Génotoxicité**

Le sémaglutide ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène dans le cadre de la série de tests de génotoxicité suivants : test de mutation inverse bactérienne, test *in vitro* d'aberration chromosomique sur lymphocytes périphériques humains et test *in vivo* du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de rat.

### **Toxicité sur la reproduction et le développement**

Dans le cadre d'une étude combinée de toxicité sur la fertilité et le développement embryofœtal chez le rat, on a administré des doses sous-cutanées de 0,01, 0,03 et 0,09 mg/kg/jour (0,1, 0,4 et 1,1 fois l'exposition [ $C_{moyenne}$ ] chez l'humain à la DMRH) à des rats mâles et femelles. Les mâles ont reçu des doses pendant les 4 semaines précédant l'accouplement; les femelles ont reçu des doses pendant les 2 semaines précédant l'accouplement ainsi que durant l'organogénèse, jusqu'au 17<sup>e</sup> jour de gestation (JG). Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles ou la capacité d'accouplement. Chez les femelles, on a observé une augmentation de la durée du cycle d'ovulation à tous les niveaux de doses ainsi qu'une faible réduction du nombre de corps jaune

(ovulations) à  $\geq 0,03$  mg/kg/jour. Le sémaglutide a entraîné un effet embryotoxique à des expositions sous le seuil cliniquement pertinent. Le sémaglutide a provoqué une réduction du poids corporel maternel et une réduction du nombre de corps jaunes, entraînant un nombre moins élevé d'implantations et une croissance fœtale diminuée. Chez les fœtus, on a observé des fréquences accrues de malformations viscérales et squelettiques majeures aux doses moyenne et élevée. Ces malformations consistaient en un raccourcissement des tibias et une mauvaise rotation des membres postérieurs à la dose élevée, ainsi qu'un arc aortique rétro-œsophagien (malformation cardiovasculaire) en association avec une variation de l'origine de l'artère sous-clavière droite aux deux doses les plus élevées. On a également observé des fréquences accrues d'anomalies mineures à la dose élevée, y compris des variations squelettiques (composants squelettiques partiellement fusionnés, mal alignés ou présentant une ossification réduite) et des ventricules cervicaux latéraux dilatés. On a ainsi établi la DSENO à 0,01 mg/kg/jour pour la toxicité embryofœtale du sémaglutide chez le rat.

Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez le lapin, on a administré des doses sous-cutanées de 0,001, 0,0025 et 0,0075 mg/kg/jour (0,03, 0,3 et 2,3 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH) à des lapines pendant l'organogenèse, c.-à-d. du JG6 au JG19. Le sémaglutide a entraîné une réduction marquée du gain de poids corporel maternel ainsi que de la consommation d'eau et d'aliments. Le sémaglutide a entraîné une augmentation du nombre de pertes post-implantation et une fréquence accrue d'ossification incomplète des métacarpes (variation squelettique) aux doses moyenne et élevée, ainsi qu'une augmentation de la fréquence d'autres anomalies squelettiques mineures et non nuisibles à tous les niveaux de doses. On a également observé une fréquence accrue d'anomalies viscérales mineures, qui consistaient en une dilatation du bassin du rein à la dose élevée, et de flexion des membres antérieurs ou des pattes aux doses moyenne et élevée. On a aussi observé un nombre plus élevé de malformations viscérales aux doses moyenne et élevée qui n'avaient pas été observées chez les animaux témoins. Ces malformations étaient les suivantes : cas multiples de rétines plissées : absence de corps vitré; malformation cardiaque : dilatation du tronc pulmonaire; absence de rein ou d'uretère; absence de glandes surrénales; et scapula pliée : hyperextension du membre antérieur. On a ainsi établi la DSENO à 0,001 mg/kg/jour pour la toxicité embryofœtale du sémaglutide chez le lapin.

Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez le singe cynomolgus, on a administré des doses sous-cutanées de 0,015, 0,075 et 0,15 mg/kg (1, 5,2 et 14,9 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH) à des singes gravides tous les 3 jours, du JG20 au JG50. Une perte de poids corporel maternel marquée et une diminution de la consommation d'aliments ont été observées à toutes les doses pendant la période d'administration. Une légère augmentation de la fréquence de malformations fœtales a été observée aux doses moyenne et élevée. Les anomalies fœtales comprenaient des anomalies squelettiques, qui consistaient en des décalages dans l'alignement des vertèbres, des côtes et des sternèbres à la frontière cervico-thoracique observés chez un fœtus dans chacun des groupes recevant la dose moyenne et élevée, une malformation de l'hémisphère droit du cerveau chez un fœtus recevant la dose élevée, en raison d'une accumulation de sang entre la dure-mère et le cerveau, une fusion rénale chez un fœtus recevant la dose moyenne et des kystes hépatiques chez un autre fœtus recevant la dose moyenne. On a ainsi établi la DSENO à 0,015 mg/kg tous les 3 jours pour la toxicité embryofœtale du sémaglutide chez le singe cynomolgus.

Dans une étude de toxicité combinée sur le développement embryofœtal, prénatal et postnatal chez le singe cynomolgus, on a administré des doses sous-cutanées de 0,015, 0,075 et 0,15 mg/kg (0,7, 3,3 et 7,2 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH) à des singes gravides tous les 3 jours, du JG20 au JG140. On a observé une fréquence plus élevée de pertes prénatales dans les groupes recevant les doses moyenne et élevée. La fréquence des pertes prénatales était de 5/24 (21 %), 5/22 (23 %), 7/22 (32 %) et 10/24 (42 %) dans le groupe témoin et les groupes recevant la dose faible, moyenne et élevée, respectivement. La plupart des pertes sont survenues entre le JG20 et le JG50. La fréquence des pertes prénatales précoces était de 2/24 (8,3 %), 1/22 (4,5 %), 5/22 (23 %) et 8/24 (33 %) dans le groupe témoin et les groupes recevant la dose faible, moyenne et élevée, respectivement. Une fréquence accrue de pertes postnatales a aussi été observée à toutes les doses. La fréquence des pertes postnatales était de 0/19 (0 %), 5/17 (29 %), 3/15 (20 %) et 3/14 (21 %) dans le groupe témoin et les groupes recevant la dose faible, moyenne et élevée, respectivement. Les nourrissons étaient légèrement plus petits à la mise bas dans les deux groupes recevant les doses les plus élevées, mais ont atteint un poids normal au cours de la période d'allaitement. On a ainsi établi la DSENO à 0,015 mg/kg tous les 3 jours pour la toxicité du sémaglutide sur le développement chez le singe cynomolgus.

Lors d'une étude de toxicité juvénile chez les rats, des doses sous-cutanées de 0,02, 0,13 et 0,6 mg/kg/jour (0,7, 5,4 et 22 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH) ont été administrées à de jeunes rats, des jours 21 à 98 après la naissance. Comme dans d'autres études, on a observé une diminution du gain de poids corporel, du poids corporel et de la consommation d'aliments chez les animaux ayant reçu du sémaglutide comparativement aux animaux témoins. Le sémaglutide a aussi entraîné un retard de la maturation sexuelle chez les mâles et les femelles. Il n'y a eu aucune répercussion sur la durée du cycle d'ovulation, les organes reproducteurs des deux sexes, la capacité reproductive des deux sexes ni sur la capacité des femelles à maintenir la grossesse.

## RÉFÉRENCES

1. Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al.* : Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, volume 375(19):1834-1844, 10 novembre 2016

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

### OZEMPIC®

(sémaglutide injection)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre OZEMPIC® et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur OZEMPIC®.

Gardez ce feuillet. Vous pourriez avoir besoin de le lire à nouveau. Si vous avez des questions, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le prêtez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même si les signes de maladie qu'elles présentent sont les mêmes que les vôtres.

Si vous présentez tout effet secondaire, consultez votre médecin, pharmacien ou infirmière, même si cet effet n'est pas indiqué dans la liste du présent feuillet. Consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles d'OZEMPIC® ?* ».

#### **Raison d'utiliser OZEMPIC®**

OZEMPIC® contient du sémaglutide, une substance active utilisée pour abaisser la glycémie (glucose) chez les adultes atteints de diabète de type 2.

OZEMPIC® est utilisé en monothérapie si votre glycémie n'est pas bien maîtrisée par un régime alimentaire et par l'exercice seuls, et si vous ne pouvez pas prendre de la metformine.

OZEMPIC® est utilisé en association avec un ou plusieurs autres médicaments contre le diabète lorsque ces derniers ne permettent pas une maîtrise adéquate de votre glycémie. Ces autres médicaments peuvent notamment comprendre les suivants : antidiabétiques oraux (comme la metformine, les sulfonylurées) ou une insuline.

Il est important que vous continuiez à suivre tous les conseils de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmière relatifs à l'alimentation et au mode de vie pendant que vous prenez OZEMPIC®.

OZEMPIC® ne remplace pas l'insuline. OZEMPIC® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 (auparavant appelé diabète insulino-dépendant ou DID) ni pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

### **Effets d'OZEMPIC®**

OZEMPIC® appartient à une classe de médicaments appelés agonistes du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). OZEMPIC® aide votre corps à produire plus d'insuline lorsque votre glycémie est élevée.

### **Qu'est-ce que le diabète de type 2?**

Le diabète de type 2 est une maladie qui survient :

- lorsque votre organisme ne produit pas suffisamment d'insuline pour maîtriser votre glycémie; ou
- lorsque votre organisme est incapable d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit.

### **Ingrédients d'OZEMPIC®**

Ingrédient médicamenteux : sémaglutide. Un mL de solution injectable contient 1,34 mg de sémaglutide.

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

### **OZEMPIC® est offert sous les formes posologiques suivantes :**

OZEMPIC® se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore dans un stylo prérempli.

OZEMPIC® est offert dans une boîte contenant un stylo multidose prérempli jetable permettant d'injecter des doses de 0,25 mg ou 0,5 mg ainsi que 6 aiguilles NovoFine® Plus. Ce format d'emballage doit être utilisé pour l'augmentation progressive de la dose et le traitement d'entretien à une dose de 0,5 mg. Le stylo contient 1,5 mL de solution.

OZEMPIC® est aussi offert dans une boîte contenant un stylo multidose prérempli jetable permettant d'injecter des doses de 1 mg ainsi que 4 aiguilles NovoFine® Plus. Ce format d'emballage doit être utilisé pour le traitement d'entretien à une dose de 1 mg uniquement. Le stylo contient 3 mL de solution.

### **N'utilisez pas OZEMPIC® si :**

- vous êtes allergique au sémaglutide ou à tout autre ingrédient que contient ce médicament;
- vous-même ou un membre de votre famille avez déjà été atteint d'un cancer médullaire de la thyroïde;
- vous souffrez d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OZEMPIC®, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament.**

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

- vous-même ou un membre de votre famille souffrez ou avez déjà souffert d'un carcinome médullaire de la thyroïde, ou vous souffrez d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2;
- vous souffrez de diabète de type 1;
- vous avez déjà souffert d'acidocétose diabétique (augmentation de la concentration de

- cétones dans le sang ou l'urine);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à OZEMPIC®;
- votre fréquence cardiaque est élevée (pouls rapide);
- vous avez déjà été atteint d'une pancréatite;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous êtes atteint d'insuffisance rénale au stade terminal;
- vous avez des problèmes gastro-intestinaux (digestifs), y compris une diarrhée, une déshydratation et/ou des vomissements graves;
- vous êtes atteint d'une maladie hépatique (du foie);
- vous êtes atteint de rétinopathie diabétique.

### **Autres mises en garde à connaître :**

#### *Enfants et adolescents*

OZEMPIC® n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge.

#### *Grossesse et allaitement*

Avisez votre médecin si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. OZEMPIC® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni pendant au moins deux mois avant une grossesse planifiée, car on ignore l'effet qu'il peut avoir sur un enfant à naître.

Si vous pouvez devenir enceinte pendant l'utilisation d'OZEMPIC®, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive.

N'utilisez pas OZEMPIC® si vous allaitez, car on ne sait pas s'il passe dans le lait maternel.

#### *Conduite et utilisation de machinerie*

Un taux de sucre trop faible dans le sang (hypoglycémie) peut avoir une incidence sur votre capacité à vous concentrer. Évitez de conduire ou d'utiliser de la machinerie si vous présentez des signes d'hypoglycémie. Consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles d'OZEMPIC®?* » pour connaître les signes précurseurs d'une hypoglycémie. Consultez votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements.

#### *Douleur à l'estomac intense et persistante pouvant être due à une pancréatite aiguë*

Si vous présentez une douleur intense et persistante à l'estomac, consultez immédiatement un médecin, car il pourrait s'agir d'une pancréatite aiguë (inflammation du pancréas).

#### *Déshydratation*

Durant le traitement par OZEMPIC®, vous pourriez ressentir une sensation de malaise (nausées) ou présenter des vomissements et de la diarrhée. Ces effets secondaires peuvent entraîner une déshydratation (perte de liquides). Il est donc important de boire beaucoup de liquides pour prévenir une déshydratation. Si vous avez des questions ou des préoccupations, consultez votre médecin.

### *Maladie oculaire liée au diabète (rétinopathie)*

Une amélioration rapide de la maîtrise de la glycémie peut causer une aggravation temporaire des maladies oculaires liées au diabète. Cela peut nécessiter un traitement ou mener à une perte de vision. Vous devez informer votre médecin si vous souffrez d'une maladie oculaire liée au diabète (rétinopathie) ou si vous présentez des troubles oculaires pendant le traitement par OZEMPIC®.

### **Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les suivants : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

En particulier, avisez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- Une sulfonylurée
- De l'insuline

Le fait de combiner ces médicaments avec OZEMPIC® pourrait accroître le risque d'hypoglycémie. Veuillez consulter la section « *Quels sont les effets secondaires possibles d'OZEMPIC® ?* » pour connaître les signes précurseurs d'une hypoglycémie. Votre médecin pourrait vous demander de diminuer les doses régulières de ces médicaments au moment d'ajouter OZEMPIC® à votre traitement.

### **Les médicaments suivants pourraient interagir avec OZEMPIC® :**

Voici une liste non exhaustive des médicaments qui peuvent accroître votre rythme cardiaque. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament en association avec OZEMPIC® :

- médicaments pour le traitement de l'hypertension;
- médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque;
- médicaments pour le traitement d'une infection par le VIH;
- médicaments pour le traitement d'un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité;
- médicaments coupe-faim ou pour perdre du poids;
- décongestionnants;
- médicaments pour le traitement de l'asthme.

### **Comment prendre OZEMPIC® :**

OZEMPIC® est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle. Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras.

Avant votre première utilisation du stylo, votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète vous montrera comment l'utiliser.

Des instructions détaillées sur l'utilisation sont fournies au verso du présent feuillet.

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas d'incertitude, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

Vous devez utiliser OZEMPIC<sup>®</sup> une fois par semaine, le même jour chaque semaine si possible. Vous pouvez vous administrer l'injection à tout moment de la journée, sans tenir compte des repas. Pour vous aider à vous rappeler de procéder à l'injection d'OZEMPIC<sup>®</sup> une fois par semaine uniquement, il est recommandé de noter sur la boîte le jour de la semaine choisi (p. ex. le mercredi). Vous pouvez également inscrire la date de chacune de vos injections d'OZEMPIC<sup>®</sup> sur la boîte.

Au besoin, vous pouvez changer la journée de votre injection hebdomadaire d'OZEMPIC<sup>®</sup>, pourvu qu'il y ait un intervalle d'au moins 2 jours entre les doses d'OZEMPIC<sup>®</sup>.

Ne cessez pas d'utiliser OZEMPIC<sup>®</sup> sans en avoir parlé d'abord à votre médecin. Si vous arrêtez de l'utiliser, votre glycémie risque d'augmenter.

### **Dose habituelle :**

Quand vous commencez à prendre OZEMPIC<sup>®</sup>, la dose est de 0,25 mg une fois par semaine pendant quatre semaines. Après quatre semaines, vous devez augmenter votre dose à 0,5 mg une fois par semaine. Consultez votre médecin avant d'augmenter votre dose.

Votre médecin pourrait augmenter votre dose à 1 mg une fois par semaine si votre glycémie n'est pas bien maîtrisée avec une dose de 0,5 mg.

Ne modifiez pas votre dose à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.

### **Surdosage :**

Si vous prenez plus d'OZEMPIC<sup>®</sup> que prévu, parlez-en immédiatement à votre médecin. Vous pourriez présenter des effets secondaires comme ressentir une sensation de malaise (nausées) ou présenter des vomissements et de la diarrhée.

Si vous croyez avoir pris trop d'OZEMPIC<sup>®</sup>, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez d'injecter une dose et que :

- vous vous en rendez compte au plus tard 5 jours après la date d'injection prévue d'OZEMPIC<sup>®</sup>, effectuez l'injection dès que vous y pensez. Injectez la dose suivante comme d'habitude le jour prévu;
- vous vous en rendez compte plus de 5 jours après la date d'injection prévue d'OZEMPIC<sup>®</sup>, sautez la dose oubliée. Injectez la dose suivante comme d'habitude le jour prévu.

Ne prenez pas une dose supplémentaire ou n'augmentez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires possibles d'OZEMPIC<sup>®</sup>?**



Comme tous les médicaments, OZEMPIC® peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes.

Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

- Sensation de malaise (nausées) – En général, cet effet disparaît au fil du temps;
- Diarrhée – En général, cet effet disparaît au fil du temps;
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) lorsqu'OZEMPIC® est administré avec une sulfonylurée ou de l'insuline.

Les signes précurseurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement. Voici quelques-uns de ces signes : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque rapide, sensation de malaise (nausées), faim excessive, troubles de la vision, somnolence, sensation de faiblesse, nervosité, anxiété ou confusion, difficulté de concentration, tremblements.

Votre médecin vous expliquera comment traiter une hypoglycémie et ce qu'il faut faire lorsque vous reconnaissez ces signes précurseurs.

Fréquents (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vomissements;
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) lorsqu'OZEMPIC® est administré avec un antidiabétique oral autre qu'une sulfonylurée;
- Indigestion;
- Inflammation de l'estomac (gastrite) – les signes comprennent des douleurs à l'estomac, une sensation de malaise (nausées) et des vomissements;
- Reflux ou brûlures d'estomac – aussi appelé « reflux gastro-œsophagien pathologique »;
- Douleurs à l'estomac;
- Ballonnement;
- Constipation;
- Érucations;
- Calculs biliaires;
- Étourdissements;
- Fatigue;
- Perte de poids;
- Perte d'appétit;
- Gaz (flatulences);
- Augmentation du taux d'enzymes pancréatiques (comme la lipase et l'amylase);
- Complications d'une maladie oculaire liée au diabète (rétinopathie).

Peu fréquents (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 100)

- Modification du goût des aliments et des boissons;
- Pouls plus rapide;
- Réactions au site d'injection (comme un bleu, de la douleur, une irritation, des démangeaisons et des éruptions cutanées).

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

- Réactions allergiques graves (réactions anaphylactiques). Vous devez immédiatement obtenir des soins médicaux et informer votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la difficulté à respirer, une enflure du visage et de la gorge et un rythme cardiaque rapide.

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>   |  |                          |  |
|---|--|--------------------------|--|
| <b>Symptôme/effet</b>   | <b>Consultez votre professionnel de la santé</b> |                          | <b>Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b> |
|   | <b>Cas graves seulement</b>                      | <b>Dans tous les cas</b> |  |
| <b>FRÉQUENT</b><br>Complications liées à une rétinopathie diabétique – complications d’une maladie oculaire liée au diabète ou de problèmes oculaires diabétiques       |  | √                        |  |
| <b>PEU FRÉQUENT</b><br>Pancréatite (douleur intense et persistante à l’estomac pouvant indiquer une inflammation du pancréas)   |  | √                        | √  |
| Symptômes d’une hypoglycémie grave* (faible taux de sucre dans le sang) : sentiment de confusion, convulsions ou évanouissement   |  | √                        |  |
| <b>RARE</b><br>Symptômes d’une réaction allergique grave (réaction anaphylactique) : difficulté à respirer, enflure du visage et de la gorge et rythme cardiaque rapide |  | √                        | √  |

\* Le risque d’hypoglycémie grave peut être plus élevé en fonction des autres médicaments contre le diabète que vous prenez.

### Signalement des effets secondaires

Si vous présentez tout effet secondaire, consultez votre médecin, pharmacien ou infirmière, même si cet effet n’est pas indiqué dans la liste du présent feuillet. Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n’est pas mentionné ci-dessus ou qui

s'aggrave suffisamment pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **4 façons de signaler :**

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<https://hpr-rps.hres.ca/static/content/form-formule.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En envoyant un courriel à l'adresse [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca);
- En remplissant le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
  - Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur la boîte (après « EXP »). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Avant l'ouverture :

Conservez au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne le congelez pas. Gardez loin de l'élément réfrigérant.

Durant l'utilisation :

- Vous pouvez garder le stylo pendant 8 semaines lorsqu'il est conservé à une température inférieure à 30 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne le congelez pas.
- Lorsque vous n'utilisez pas le stylo, laissez le capuchon afin de le protéger de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si la solution n'est pas limpide et incolore.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

**Pour en savoir davantage au sujet d'OZEMPIC® :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme ces renseignements pour les patients sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le site Web de Santé Canada, le site Web du fabricant ([www.novonordisk.ca](http://www.novonordisk.ca)) ou en composant le 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : avril 2018

*OZEMPIC®*, *NovoFine®* et *NovoTwist®* sont des marques de commerce de Novo Nordisk A/S utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© 2018

Novo Nordisk Canada Inc.

## Directives d'utilisation de la solution injectable OZEMPIC® dans un stylo prérempli Doses de 0,25 mg ou de 0,5 mg

**Veillez lire attentivement les directives suivantes** avant d'utiliser votre stylo prérempli OZEMPIC®.

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

Commencez par vérifier le stylo pour **vous assurer qu'il contient une dose de 0,25 ou de 0,5 mg d'OZEMPIC®**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour vous familiariser avec les différents éléments du stylo et de l'aiguille.

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

Votre stylo est un stylo prérempli, muni d'un sélecteur de dose. Il contient 2 mg de sémaglutide et permet d'injecter des doses de 0,25 mg ou 0,5 mg. Il est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine® ou NovoTwist® d'une longueur de 8 mm ou moins.

L'emballage contient des aiguilles NovoFine® Plus.

### Stylo prérempli OZEMPIC® et aiguille (exemple)

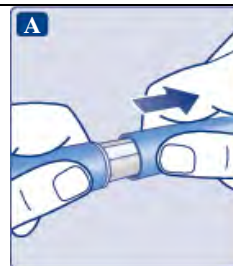


### **⚠️ Remarque importante**







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

#### **1. Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve**

- **Vérifiez le nom et l'étiquette de couleur** du stylo pour vous assurer qu'il contient une dose de 0,25 mg ou de 0,5 mg d'OZEMPIC®. Cette précaution est particulièrement importante si vous vous injectez plus d'un type de médicament. L'utilisation du mauvais médicament pourrait nuire à votre santé.



- **Retirez le capuchon du stylo.**

|  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Assurez-vous que la solution contenue dans votre stylo est limpide et incolore.</b> Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si la solution est trouble ou colorée, n'utilisez pas le stylo.</li> </ul>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prenez une aiguille neuve</b> et enlevez la languette de papier.<br/>Si la languette de papier n'est pas intacte, n'utilisez pas l'aiguille comme la stérilité n'est pas garantie.</li> </ul>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. Tournez-la pour la fixer solidement.</b></li> </ul>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.</b> Vous en aurez besoin après l'injection pour enlever l'aiguille du stylo sans danger.</li> </ul>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.</b> Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille.</li> </ul> <p>Il est possible qu'une goutte de solution apparaisse à la pointe de l'aiguille. Cette situation est normale, mais vous devez quand même vérifier l'écoulement du médicament si vous utilisez ce stylo pour la première fois.</p> <p><b>Attendez d'être sur le point de faire l'injection</b> avant de fixer une aiguille neuve au stylo.</p> |   |
| <p><b>⚠ Utilisez une aiguille neuve à chaque injection</b> afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection ou une dose inexacte.</p>   |  |
| <p><b>⚠ N'utilisez jamais une aiguille courbée ou endommagée.</b></p>  |  |
| <p><b>2. Vérification de l'écoulement</b></p>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Avant de faire la première injection avec un stylo neuf, vérifiez l'écoulement.</b> Si vous avez déjà utilisé votre stylo, passez à l'étape 3 : « Sélection de la dose ».</li> <li>• Tournez le sélecteur de dose <b>jusqu'à ce que l'afficheur montre le symbole de vérification d'écoulement</b> (•• ➔).</li> </ul>  |  |

- Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut.  
**Appuyez sur le bouton-doseur** jusqu'à ce que l'afficheur retourne à « 0 ». Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur.  
 Une goutte de solution doit apparaître au bout de l'aiguille.



Il est possible qu'une petite goutte reste à la pointe de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.  
**Si aucune goutte n'apparaît**, répétez les étapes de la section 2 « Vérification de l'écoulement » un maximum de 6 fois. Si aucune goutte n'apparaît, changez l'aiguille et répétez les étapes de la section 2 « Vérification de l'écoulement » encore une fois.

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

**⚠ Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaît** à la pointe de l'aiguille avant d'utiliser un stylo neuf pour la première fois. Vous vérifierez ainsi que la solution peut s'écouler de l'aiguille.

Si aucune goutte n'apparaît, **aucun** produit ne sera injecté, même si l'afficheur change.

**En effet, l'aiguille pourrait être obstruée ou endommagée.**

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

### 3. Sélection de la dose

- **Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur montre votre dose (0,25 mg ou 0,5 mg).**

Si vous avez sélectionné une mauvaise dose, vous pouvez la corriger en tournant le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre.

Le stylo permet de sélectionner une dose maximale de 0,5 mg.



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


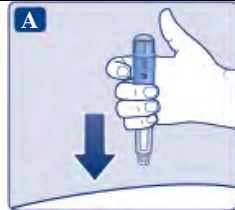
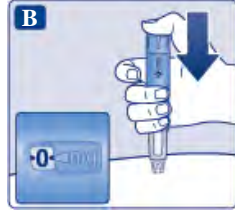
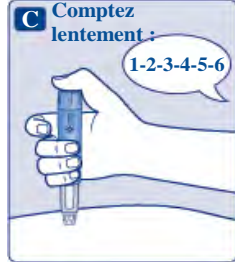

Vous pouvez sélectionner jusqu'à 0,5 mg par dose. S'il reste moins de 0,5 mg dans le stylo, l'afficheur s'arrêtera avant que « 0.5 » n'apparaisse.

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

**⚠ Utilisez toujours l'afficheur et l'indicateur pour voir combien de milligrammes vous avez sélectionnés avant d'injecter le médicament.**

Ne comptez pas les clics du stylo.

**Seules des doses de 0,25 mg ou 0,5 mg peuvent être sélectionnées avec le sélecteur de dose.** Pour que vous receviez la bonne dose, la dose sélectionnée doit être alignée précisément sur l'indicateur.

|   |  |
|---|--|
| <b>Combien il reste de solution</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pour voir combien il reste de solution</b>, utilisez l'afficheur de dose : Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que <b>l'afficheur s'arrête</b>.<br/>S'il montre « 0.5 », il reste <b>au moins 0,5 mg</b> dans le stylo.<br/>Si <b>l'afficheur s'arrête avant de montrer « 0.5 »</b>, c'est qu'il ne reste pas assez de solution pour une pleine dose de 0,5 mg.</li> </ul>  |    |
| <p><b>⚠</b> S'il ne reste pas suffisamment de solution dans votre stylo pour administrer une dose complète, ne l'utilisez pas. Utilisez un stylo OZEMPIC® neuf.</p>   |  |
| <b>4. Injection de la dose</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Insérez l'aiguille dans votre peau</b> comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a montré.</li> <li>• <b>Assurez-vous que l'afficheur de dose est visible.</b> Ne le couvrez pas avec vos doigts, car cela pourrait interrompre l'injection.</li> </ul>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ».</b> Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur. Vous entendrez ou percevrez peut-être un clic.</li> </ul>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Laissez l'aiguille sous la peau après que l'afficheur soit retourné à « 0 » et comptez lentement jusqu'à 6.</b></li> <li>• Si l'aiguille est enlevée plus tôt, vous verrez peut-être un jet de solution sortir de l'aiguille. Si tel est le cas, vous n'avez pas injecté toute votre dose.</li> </ul>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retirez l'aiguille de la peau.</b> Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement. Ne frottez pas.</li> </ul>   |  |
| <p>Après l'injection, vous verrez peut-être une goutte de solution à la pointe de l'aiguille. Cela est normal et ne change pas la dose injectée.</p>  |  |
| <p><b>⚠</b> <b>Regardez toujours l'afficheur pour savoir combien de milligrammes vous injectez.</b> Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ».</p> <p><b>Comment savoir si l'aiguille est obstruée ou endommagée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si vous appuyez continuellement sur le bouton-doseur et que l'afficheur ne retourne pas à « 0 », l'aiguille est peut-être obstruée ou endommagée.</li> <li>• Si tel est le cas, vous n'avez <b>pas</b> injecté de médicament, et ce, même si l'afficheur</li> </ul> |  |



n'indique plus la dose sélectionnée au début.

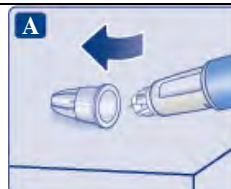
### Quoi faire si l'aiguille est obstruée

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

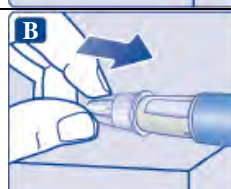
**Ne touchez jamais à l'afficheur pendant l'injection**, car cela peut interrompre l'injection.

## 5. Après l'injection

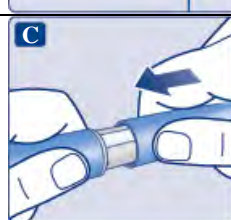
• **Guidez la pointe de l'aiguille dans son capuchon externe** sur une surface plane sans toucher à l'aiguille ni au capuchon.



• Une fois l'aiguille recouverte, **poussez complètement et prudemment le capuchon externe sur l'aiguille**.  
• **Dévissez l'aiguille** et mettez-la au rebut de façon sécuritaire.



• **Remettez le capuchon du stylo en place** après chaque injection pour protéger la solution de la lumière.



**Jetez l'aiguille après chaque injection** par souci de commodité et pour éviter une obstruction de l'aiguille. Si l'aiguille est obstruée, **aucun** médicament ne sera injecté. Une fois le stylo vide, jetez-le **sans** qu'une aiguille y soit fixée, conformément aux directives de votre médecin, infirmière ou pharmacien, ou des autorités locales.

**⚠ Ne tentez jamais de remettre le capuchon interne sur l'aiguille après l'avoir enlevé**, car vous risqueriez de vous piquer.

**⚠ Retirez toujours l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection** afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection, une fuite de solution ou une dose inexacte.

### **⚠ Autres remarques importantes**

- Gardez toujours votre stylo et les aiguilles **hors de la vue et de la portée des autres**, particulièrement des enfants.
- **Ne prêtez jamais** votre stylo et vos aiguilles à une autre personne.
- Les soignants doivent **manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin** afin d'éviter les blessures et les infections croisées.

## Entretien du stylo

Utilisez votre stylo avec précaution. Les manipulations brutales ou une mauvaise utilisation pourraient mener à des doses inexactes, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une gêne abdominale, comme des nausées ou des vomissements.

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop

chaud ou trop froid.

- **N'utilisez pas OZEMPIC® s'il a été congelé**, car vous pourriez présenter une hyperglycémie ou ressentir une gêne abdominale, comme des nausées ou des vomissements.
- **N'injectez pas OZEMPIC® s'il a été exposé à la lumière directe du soleil**, car vous pourriez présenter une hyperglycémie.
- **Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.**
- **Évitez de le laver, de le faire tremper ou de le lubrifier.** Si nécessaire, nettoyez-le à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux.
- **Évitez d'échapper le stylo** ou de le frapper sur une surface dure. Si vous l'avez échappé ou si vous soupçonnez un problème, fixez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement du produit avant de faire une injection.
- **N'essayez pas de recharger le stylo.** Une fois vide, il doit être mis au rebut.
- **N'essayez pas de réparer le stylo** ni de le démonter.

## Directives d'utilisation de la solution injectable OZEMPIC® dans un stylo prérempli Doses de 1 mg

**Veillez lire attentivement les directives suivantes** avant d'utiliser votre stylo prérempli OZEMPIC®.

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

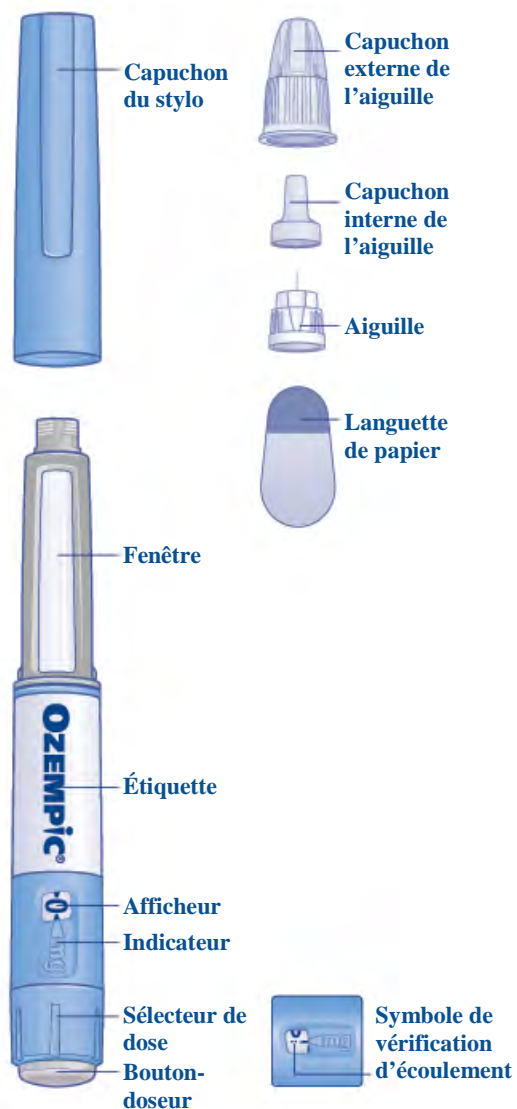
Commencez par vérifier le stylo pour **vous assurer qu'il contient 1 mg d'OZEMPIC®**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour vous familiariser avec les différents éléments du stylo et de l'aiguille.

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

Votre stylo est un stylo prérempli, muni d'un sélecteur de dose. Il contient 4 mg de sémaglutide et permet d'injecter des doses de 1 mg. Il est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine® ou NovoTwist® d'une longueur de 8 mm ou moins.

L'emballage contient des aiguilles NovoFine® Plus.







### Stylo prérempli OZEMPIC® et aiguille (exemple)



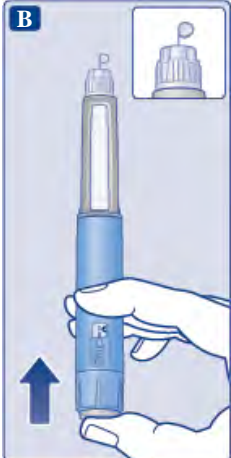



### Remarque importante

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

### 1. Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve

|  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vérifiez le nom et l'étiquette de couleur</b> de votre stylo pour vous assurer qu'il contient 1 mg d'OZEMPIC®. Cette précaution est particulièrement importante si vous vous injectez plus d'un type de médicament. L'utilisation du mauvais médicament pourrait nuire à votre santé.</li> <li>• <b>Retirez le capuchon du stylo.</b></li> </ul>   |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Assurez-vous que la solution contenue dans votre stylo est limpide</b> et incolore. Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si la solution est trouble ou colorée, n'utilisez pas le stylo.</li> </ul>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prenez une aiguille neuve</b> et enlevez la languette de papier.<br/>Si la languette de papier n'est pas intacte, n'utilisez pas l'aiguille comme la stérilité n'est pas garantie.</li> </ul>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. Tournez-la pour la fixer solidement.</b></li> </ul>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.</b> Vous en aurez besoin après l'injection pour enlever l'aiguille du stylo sans danger.</li> </ul>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.</b> Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille.</li> </ul> <p>Il est possible qu'une goutte de solution apparaisse à la pointe de l'aiguille. Cette situation est normale, mais vous devez quand même vérifier l'écoulement du médicament si vous utilisez ce stylo pour la première fois.</p> <p><b>Attendez d'être sur le point de faire l'injection</b> avant de fixer une aiguille neuve au stylo.</p> |  |
| <p><b>⚠ Utilisez une aiguille neuve à chaque injection</b> afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection ou une dose inexacte.</p>   |  |
| <p><b>⚠ N'utilisez jamais une aiguille courbée ou endommagée.</b></p>  |  |
| <p><b>2. Vérification de l'écoulement</b></p>  |  |

|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Avant de faire la première injection avec un stylo neuf, vérifiez l'écoulement.</b> Si vous avez déjà utilisé votre stylo, passez à l'étape 3 : « Sélection de la dose ».</li> <li>• Tournez le sélecteur de dose <b>jusqu'à ce que l'afficheur montre le symbole de vérification d'écoulement (  )</b>.</li> </ul>  |  <p>Symbole de vérification d'écoulement sélectionné</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut.</li> <li>• <b>Appuyez sur le bouton-doseur</b> jusqu'à ce que l'afficheur retourne à « 0 ». Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur.</li> <li>• Une goutte de solution doit apparaître au bout de l'aiguille.</li> </ul>   |    |
| <p>Il est possible qu'une petite goutte reste à la pointe de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée. <b>Si aucune goutte n'apparaît</b>, répétez les étapes de la section 2 « Vérification de l'écoulement » un maximum de 6 fois. Si aucune goutte n'apparaît, changez l'aiguille et répétez les étapes de la section 2 « Vérification de l'écoulement » encore une fois.</p> <p><b>Si aucune goutte n'apparaît</b>, mettez ce stylo au rebut et utilisez-en un neuf.</p>  |  |
| <p><b>⚠ Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaît</b> à la pointe de l'aiguille avant d'utiliser un stylo neuf pour la première fois. Vous vérifierez ainsi que la solution peut s'écouler de l'aiguille.</p> <p>Si aucune goutte n'apparaît, <b>aucun</b> produit ne sera injecté, même si l'afficheur change.</p> <p><b>En effet, l'aiguille pourrait être obstruée ou endommagée.</b></p> <p>Si vous ne vérifiez pas l'écoulement avant de faire la première injection avec un stylo neuf, vous risquez de ne pas recevoir la dose prescrite et de ne pas bénéficier de l'effet prévu d'OZEMPIC®.</p> |  |
| <p><b>3. Sélection de la dose</b></p>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner 1 mg.</b></li> <li>• Continuez à tourner le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur s'arrête et indique 1 mg.</li> </ul>  |  <p>1 mg sélectionné</p>                               |
| <p>Seuls l'afficheur et l'indicateur montrent qu'une dose de 1 mg a été sélectionnée. Vous pouvez seulement sélectionner 1 mg par dose. S'il reste moins de 1 mg dans le stylo, l'afficheur s'arrêtera avant que « 1 » n'apparaisse.</p> <p>Le sélecteur de dose fait un « clic » différent lorsque vous le tournez vers l'avant, vers l'arrière ou que vous dépassez la dose de 1 mg. Ne comptez pas les clics du stylo.</p>   |  |

**⚠ Utilisez toujours l’afficheur et l’indicateur pour vous assurer qu’une dose de 1 mg a été sélectionnée avant d’injecter le médicament.**

Ne comptez pas les clics du stylo.

**Seules des doses de 1 mg peuvent être sélectionnées avec le sélecteur de dose.** Pour que vous receviez la bonne dose, la dose de 1 mg doit être alignée précisément sur l’indicateur.

#### Combien il reste de solution

• **Pour voir combien il reste de solution,** utilisez l’afficheur de dose : Tournez le sélecteur de dose jusqu’à ce que **l’afficheur s’arrête.**

S’il montre « 1 », il reste **au moins 1 mg** dans le stylo.

Si **l’afficheur s’arrête avant de montrer « 1 »**, c’est qu’il ne reste pas assez de solution pour une pleine dose de 1 mg.

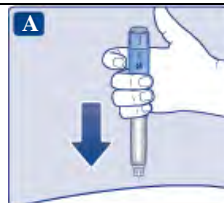


**⚠** S’il ne reste pas suffisamment de solution dans votre stylo pour administrer une dose complète, ne l’utilisez pas. Utilisez un stylo OZEMPIC® neuf.

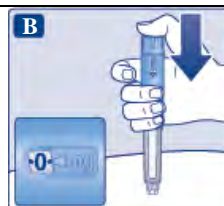
#### 4. Injection de la dose

• **Insérez l’aiguille dans votre peau** comme votre médecin ou votre infirmière vous l’a montré.

• **Assurez-vous que l’afficheur de dose est visible.** Ne le couvrez pas avec vos doigts, car cela pourrait interrompre l’injection.

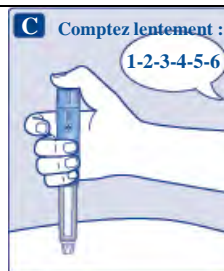


• **Appuyez sur le bouton-doseur jusqu’à ce que l’afficheur indique « 0 ».** Le « 0 » doit être aligné sur l’indicateur. Vous entendrez ou percevrez peut-être un clic.



• **Laissez l’aiguille sous la peau après que l’afficheur soit retourné à « 0 » et comptez lentement jusqu’à 6.**

• Si l’aiguille est enlevée plus tôt, vous verrez peut-être un jet de solution sortir de l’aiguille. Si tel est le cas, vous n’avez pas injecté toute votre dose.



• **Retirez l’aiguille de la peau.** Si du sang apparaît au point d’injection, appuyez légèrement. Ne frottez pas.



Après l’injection, vous verrez peut-être une goutte de solution à la pointe de l’aiguille. Cela est normal et ne change pas la dose injectée.

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

### Comment savoir si l'aiguille est obstruée ou endommagée

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

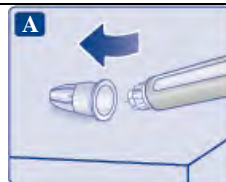
### Quoi faire si l'aiguille est obstruée

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

**Ne touchez jamais à l'afficheur pendant l'injection**, car cela peut interrompre l'injection.

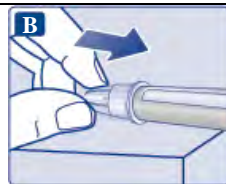
### 5. Après l'injection

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

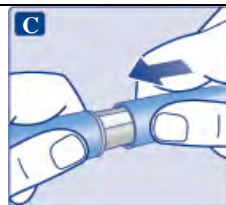


• Une fois l'aiguille recouverte, **poussez complètement et prudemment le capuchon externe sur l'aiguille**.

• **Dévissez l'aiguille** et mettez-la au rebut de façon sécuritaire.



• **Remettez le capuchon du stylo en place** après chaque injection pour protéger la solution de la lumière.



**Jetez l'aiguille après chaque injection** par souci de commodité et pour éviter une obstruction de l'aiguille. Si l'aiguille est obstruée, **aucun** médicament ne sera injecté. Une fois le stylo vide, jetez-le **sans** qu'une aiguille y soit fixée, conformément aux directives de votre médecin, infirmière ou pharmacien, ou des autorités locales.

**⚠ Ne tentez jamais de remettre le capuchon interne sur l'aiguille après l'avoir enlevé**, car vous risqueriez de vous piquer.

**⚠ Retirez toujours l'aiguille du stylo immédiatement après chaque injection** afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection, une fuite de solution ou une dose inexacte.

### **⚠ Autres remarques importantes**

- Gardez toujours votre stylo et les aiguilles **hors de la vue et de la portée des autres**, particulièrement des enfants.
- **Ne prêtez jamais** votre stylo et vos aiguilles à une autre personne.
- Les soignants doivent **manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin** afin d'éviter les blessures et les infections croisées.

### Entretien du stylo

Utilisez votre stylo avec précaution. Les manipulations brutales ou une mauvaise utilisation pourraient mener à des doses inexactes, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une gêne abdominale, comme des nausées ou des vomissements.

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.
- **N'utilisez pas OZEMPIC<sup>®</sup> s'il a été congelé**, car vous pourriez présenter une hyperglycémie ou ressentir une gêne abdominale, comme des nausées ou des vomissements.
- **N'injectez pas OZEMPIC<sup>®</sup> s'il a été exposé à la lumière directe du soleil**, car vous pourriez présenter une hyperglycémie.
- **Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.**
- **Évitez de le laver, de le faire tremper ou de le lubrifier.** Si nécessaire, nettoyez-le à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux.
- **Évitez d'échapper le stylo** ou de le frapper sur une surface dure. Si vous l'avez échappé ou si vous soupçonnez un problème, fixez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement du produit avant de faire une injection.
- **N'essayez pas de recharger le stylo.** Une fois vide, il doit être mis au rebut.
- **N'essayez pas de réparer le stylo** ni de le démonter.