

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

WEGOVY 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli

WEGOVY 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli

WEGOVY 1 mg, solution injectable en stylo prérempli

WEGOVY 1,7 mg, solution injectable en stylo prérempli

WEGOVY 2,4 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

WEGOVY 0,25 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 1 mg de sémaglutide dans 1.5 mL de solution. Un mL de solution contient 0.68 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0.25 mg.

WEGOVY 0,5 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1.5 mL de solution. Un mL de solution contient 1.34 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0.5 mg.

WEGOVY 1 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un mL de solution contient 1.34 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1 mg.

WEGOVY 1.7 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 6.8 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un mL de solution contient 2.27 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1.7 mg.

WEGOVY 2.4 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 9.6 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un mL de solution contient 3.2 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 2.4 mg.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution isotonique, incolore et limpide; pH = 7,4.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

WEGOVY est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 40 kg/m² (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids:

- Hypertension traitée
- Dyslipidémie traitée
- Maladie cardiovasculaire établie
- Syndrome d'apnée du sommeil appareillé

Lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose d'entretien de sémaglutide de 2,4 mg une fois par semaine est atteinte en commençant par une dose de 0,25 mg. Pour réduire la fréquence de symptômes gastro-intestinaux, la dose doit être augmentée sur une période de 16 semaines pour atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg une fois par semaine (voir Tableau 1). En cas de symptômes gastro-intestinaux significatifs, envisager de retarder l'augmentation de la dose ou de réduire à la dose précédente jusqu'à l'amélioration des symptômes.

Tableau 1 Schéma d'augmentation de la dose

Augmentation de la dose	Dose hebdomadaire
Semaines 1 à 4	0,25 mg
Semaines 5 à 8	0,5 mg
Semaines 9 à 12	1 mg
Semaines 13 à 16	1,7 mg
Dose d'entretien	2,4 mg

Des doses hebdomadaires supérieures à 2,4 mg ne sont pas recommandées.

Patients atteints de diabète de type 2

Au début du traitement par sémaglutide chez des patients atteints de diabète de type 2, une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémiant) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie, voir rubrique 4.4.

Oubli de dose

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Si plusieurs doses sont oubliées, il convient d'envisager une réduction de la dose de départ pour une réinstauration du traitement.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique chez les patients âgés de ≥ 75 ans est limitée et une sensibilité accrue de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue.

Patients insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($DFGe < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) y compris les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

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

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

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

Il convient de conseiller aux patients de lire attentivement les instructions d'utilisation incluses dans la notice avant l'administration du médicament.

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Déshydratation

L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux pouvant entraîner une déshydratation qui, dans de rares cas, peuvent conduire à une détérioration de la fonction rénale.

Les patients doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Pancréatite aiguë

Des cas de pancréatite aiguë ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le sémaglutide devra être arrêté ; si la pancréatite est confirmée, le sémaglutide ne devra pas être réadministré. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne prédisent pas une pancréatite aiguë.

Patients atteints de diabète de type 2

Le sémaglutide ne doit pas être utilisé comme substitut de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2.

Le sémaglutide ne doit pas être utilisé en association avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1. L'association n'a pas été étudiée et un risque accru de réactions indésirables liées à un surdosage est considéré comme probable.

Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2

L'insuline et les sulfamides hypoglycémisants sont connus pour provoquer une hypoglycémie. Les patients traités par le sémaglutide en association à un sulfamide hypoglycémisant ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémisant ou de l'insuline lors de l'initiation du traitement par un agoniste des récepteurs du GLP-1. L'ajout de WEGOVY chez des patients traités par insuline n'a pas été évalué.

Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2

Un risque accru de complications liées à la rétinopathie diabétique a été observé chez les patients atteints de rétinopathie diabétique et traités par sémaglutide, (voir rubrique 4.8). Une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique, cependant d'autres mécanismes ne peuvent pas être exclus. Les patients atteints de rétinopathie

diabétique et traités par sémaglutide doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et doivent être traités selon les recommandations cliniques. Il n'y a pas d'expérience avec WEGOVY chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant une rétinopathie diabétique non contrôlée ou potentiellement instable. Chez ces patients, le traitement par WEGOVY n'est pas recommandé.

Populations non étudiées

La sécurité et l'efficacité de WEGOVY n'ont pas été étudiées chez les patients :

- traités par d'autres produits de gestion du poids,
- atteints de diabète de type 1,
- présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2),
- présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2),
- présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV selon la New York Heart Association (NYHA)

L'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

L'expérience de WEGOVY est limitée chez les patients :

- âgés de 75 ans ou plus (voir rubrique 4.2),
- présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2),
- présentant une maladie inflammatoire de l'intestin,
- présentant une gastroparésie diabétique.

Le médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Teneur en sodium

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

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

Le sémaglutide retarde la vidange gastrique et pourrait potentiellement influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Aucun effet cliniquement pertinent sur la vitesse de la vidange gastrique n'a été observé avec le sémaglutide 2,4 mg, probablement en raison d'un effet de tolérance. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des médicaments par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide.

Paracétamol

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

Contraceptifs hormonaux

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

Atorvastatine

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

Digoxine

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

Metformine

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

Warfarine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la R- et S-warfarine après une dose unique de warfarine (25 mg), et l'effet pharmacodynamique de la warfarine tel que mesuré par le rapport normalisé international (INR) n'a pas été affecté de manière cliniquement significative. Toutefois, lors de l'initiation du traitement par sémaglutide chez des patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, une surveillance fréquente du rapport normalisé international (INR) est recommandée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

L'utilisation d'une contraception pendant le traitement par le sémaglutide est recommandée chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.5).

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Le sémaglutide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des vertiges peuvent être ressentis principalement durant la période d'augmentation de la dose. La conduite de véhicules ou l'utilisation de machines doivent être effectuées avec prudence en cas de vertiges. .

Patients ayant un diabète de type 2

Lorsque le sémaglutide est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, il convient d'informer les patients qu'ils doivent prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.4).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans quatre essais de phase 3a, 2 650 patients ont été exposés à WEGOVY. La durée des études était de 68 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient des troubles gastro-intestinaux comprenant nausées, diarrhée, constipation et vomissements.

Liste tabulée des effets indésirables

Le Tableau 2 répertorie les effets indésirables identifiés dans les études cliniques de phase 3a. Les fréquences sont basées sur un ensemble d'études de phase 3a.

Les effets indésirables associés à WEGOVY sont indiqués ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 2 Réactions indésirables provenant des essais de phase 3 contrôlés

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 ^a		
Affections du système nerveux	Maux de têtes ^b	Vertiges ^b		
Affections oculaires		Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2 ^a		
Affections cardiaques			Hypotension, Hypotension orthostatique Augmentation de la fréquence cardiaque ^{a,c}	
Affections gastro- intestinales	Vomissements ^{a,b} Diarrhée ^{a,b} Constipation ^{a,b} Nausées ^{a,b} Douleurs abdominales ^{b,c}	Gastrite ^{b,c} Reflux gastro- œsophagien ^b Dyspepsie ^b Éructation ^b Flatulence ^b Distension abdominale ^b	Pancréatite aiguë ^a	
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire ^a		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Perte des cheveux ^a		Angioedème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^{b,c}	Réactions au site d'injection ^c		
Investigations			Elévation de l'amylase ^c Elévation de la lipase ^c	

^{a)} Voir description de certains effets indésirables ci-dessous

^{b)} Essentiellement observé dans la période d'augmentation de la dose

^{c)} Regroupement de termes préconisés

Description de certaines réactions indésirables

Réactions indésirables gastro-intestinales

Sur la période d'étude de 68 semaines, des nausées sont survenues chez 43,9 % des patients traités par sémaglutide (16,1 % pour le placebo), des diarrhées chez 29,7 % (15,9 % pour le placebo) et des vomissements chez 24,5 % (6,3 % pour le placebo). La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. La constipation est survenue chez 24,2 % des patients traités par sémaglutide (11,1 % pour le placebo) et était d'intensité légère à modérée et de durée plus longue.

Chez les patients traités par sémaglutide, la durée médiane des nausées était de 8 jours, des vomissements de 2 jours, de la diarrhée de 3 jours et de la constipation de 47 jours.

Les patients insuffisants rénaux modérée (DFGe ≥ 30 ml/min/1,73m²) peuvent présenter davantage d'effets gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide.

Les événements gastro-intestinaux ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 4,3 % des patients.

Pancréatite aiguë

La fréquence rapportée des pancréatites aiguës confirmées par adjudication dans les études cliniques de phase 3a était respectivement de 0,2 % pour le sémaglutide et < 0,1 % pour le placebo.

Maladie aiguë de la vésicule biliaire/cholélithiase

Une cholélithiase a été rapportée chez 1,6 % des patients et a conduit à une cholécystite chez 0,6 % des patients traités par sémaglutide. Une cholélithiase et une cholécystite ont été rapportées chez 1,1% et 0,3% respectivement, des patients traités par placebo.

Perte des cheveux

Une perte des cheveux a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par sémaglutide et chez 1,0 % des patients traités par placebo. Les événements étaient principalement d'intensité légère et la plupart des patients se sont rétablis lors de la poursuite du traitement. La perte de cheveux était plus souvent rapportée chez les patients présentant une plus grande perte de poids (≥ 20 %).

Augmentation de la fréquence cardiaque

Dans les essais de phase 3a, une augmentation moyenne de 3 battements par minute (bpm) par rapport à une moyenne à l'inclusion de 72 bpm a été observée chez les patients traités par le sémaglutide.

Les proportions de patients avec une augmentation des pulsations par rapport à l'inclusion ≥ 10 bpm à tout moment au cours de la période de traitement étaient de 67,0 % dans le bras sémaglutide vs 50,1 % dans le bras placebo.

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (2,9 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. Pendant le traitement, des concentrations élevées de sémaglutide pourraient avoir diminué la sensibilité des dosages, le risque de faux négatifs ne peut donc être exclu. Toutefois, chez les patients testés positifs pour les anticorps pendant et après le traitement, la présence d'anticorps était transitoire et sans impact apparent sur l'efficacité et la sécurité.

Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2

Dans l'étude STEP 2, une hypoglycémie cliniquement significative a été observée chez 6,2 % (0,1 événement/patient-année) des patients traités par sémaglutide par rapport à 2,5 % (0,03 événement/patient-année) des patients traités par placebo. Une hypoglycémie sous sémaglutide a été observée tant avec que sans usage concomitant de sulfamide hypoglycémiant. Un épisode (0,2 % des patients, 0,002 événement/patient-année) a été signalé comme étant sévère chez un patient non traité concomitamment par un sulfamide hypoglycémiant. Le risque d'hypoglycémie était accru lorsque le sémaglutide était utilisé avec un sulfamide hypoglycémiant.

Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2

Une étude clinique de 2 ans a examiné le sémaglutide 0,5 mg et 1 mg par rapport au placebo chez 3 297 patients atteints de diabète de type 2, présentant un risque cardiovasculaire élevé, un diabète de longue durée et une glycémie mal contrôlée. Dans cette étude, des événements établis de complication de rétinopathie diabétique sont survenus chez un plus grand nombre de patients traités par sémaglutide (3,0 %) que de patients sous placebo (1,8 %). Cette observation vaut pour les patients traités par l'insuline et présentant une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue de manière précoce et a persisté pendant toute l'étude.

Dans STEP 2, des troubles rétiens ont été rapportés chez 6,9 % des patients traités par WEGOVY, 6,2 % des patients traités par sémaglutide 1 mg et 4,2 % des patients traités par placebo. La majorité des événements ont été signalés sous forme de rétinopathie diabétique (4,0 %, 2,7 % et 2,7 %, respectivement) et de rétinopathie non proliférative (0,7 %, 0 % et 0 %, respectivement).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage par le sémaglutide peut être associé à des troubles gastro-intestinaux qui pourraient conduire à une déshydratation. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques observés chez le patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique, et le récepteur du GLP-1 est présent dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit.

Les études chez l'animal montrent que le sémaglutide agit dans le cerveau par le biais du récepteur du GLP-1. Le sémaglutide exerce des effets directs sur les régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'homéostasie de l'apport alimentaire dans l'hypothalamus et le tronc cérébral. Le sémaglutide peut agir sur le système de récompense hédonique à travers des effets directs et indirects dans des régions du cerveau, notamment le septum, le thalamus et l'amygdale.

Des études cliniques montrent que le sémaglutide réduit l'apport énergétique, augmente la sensation de satiété, de rassasiement et le contrôle de la prise alimentaire, réduit la sensation de faim et la fréquence et l'intensité des fringales. En outre, le sémaglutide réduit la préférence pour les aliments à forte teneur en graisses.

Le sémaglutide régule les contributions homéostatique et hédonique en lien avec la fonction exécutive pour réguler l'apport calorique, l'appétit, la récompense et le choix de nourriture.

En outre, il a été montré dans des études cliniques que le sémaglutide réduit la glycémie de manière dépendante du glucose en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon lorsque la glycémie est élevée. Le mécanisme de réduction de la glycémie entraîne également un léger retard de la vidange gastrique en début de phase postprandiale. Lors d'une hypoglycémie, le sémaglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion du glucagon.

Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans le cœur, le système vasculaire, le système immunitaire et les reins. Dans les études cliniques, le sémaglutide a eu un effet bénéfique sur les lipides plasmatiques, a réduit la tension artérielle systolique et a réduit l'inflammation. En outre, les études chez

l'animal ont montré que le sémaglutide atténue le développement de l'athérosclérose et présente une action anti-inflammatoire dans le système cardiovasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Appétit, apport énergétique et choix des aliments

Le sémaglutide réduit l'appétit en renforçant la sensation de rassasiement et de satiété tout en diminuant la faim et la consommation prospective de nourriture. Après 20 semaines de traitement, l'apport énergétique pendant un repas à volonté était inférieur de 35 % sous sémaglutide par rapport au placebo. Cette constatation a été étayée par un meilleur contrôle de l'alimentation, une diminution des envies alimentaires et une préférence relativement réduite pour les aliments à haute teneur en graisse.

Lipides à jeun et postprandiaux

Par comparaison au placebo, le sémaglutide 1 mg diminue les concentrations des triglycérides et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) à jeun de 12 % et de 21 %, respectivement. La réponse postprandiale en termes de triglycérides et de VLDL après un repas riche en graisses a été réduite de > 40 %.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité d'emploi du sémaglutide pour la gestion du poids en association avec une réduction de l'apport calorique et une augmentation de l'activité physique ont été évaluées dans quatre essais de phase 3a randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo placebo (STEP 1 à 4). Au total, 4 684 patients (2 652 randomisés pour recevoir le traitement par sémaglutide) ont été inclus dans les essais.

Le traitement par Sémaglutide a démontré une perte de poids supérieure, cliniquement significative et durable par rapport au placebo chez les patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids. En outre, dans l'ensemble des essais, une proportion plus élevée de patients a obtenu une perte de poids de ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % et ≥ 20 % sous sémaglutide par rapport au placebo. La réduction du poids corporel a été observée indépendamment de la présence de symptômes gastro-intestinaux comme les nausées, les vomissements ou la diarrhée.

Le traitement par sémaglutide a également montré des améliorations statistiquement significatives du tour de taille, de la tension artérielle systolique et du fonctionnement physique par rapport au placebo. L'efficacité a été démontrée indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du poids corporel à l'inclusion, de l'IMC, de la présence d'un diabète de type 2 et du niveau de la fonction rénale. Des variations de l'efficacité étaient présentes dans tous les sous-groupes. Une perte de poids relativement plus élevée a été observée chez les femmes et chez les patients sans diabète de type 2 ainsi que chez les patients ayant un poids corporel initial plus faible par rapport à ceux ayant un poids plus élevé.

STEP 1 : Gestion du poids

Dans un essai mené en double aveugle de 68 semaines, 1 961 patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été randomisés pour recevoir le sémaglutide ou un placebo. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai.

Une perte de poids est survenue précocément et s'est poursuivie tout au long de l'essai. À la fin du traitement (semaine 68), la perte de poids était supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo (voir Tableau 3 et Figure 1). En outre, une proportion plus élevée de patients a obtenu une perte de poids ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % et ≥ 20 % sous sémaglutide par rapport au placebo (voir Tableau 3). Parmi les patients atteints de prédiabète à l'inclusion, une plus grande proportion de patients présentait un statut glycémique normal à la fin du traitement par sémaglutide par rapport au placebo (84,1% versus 47,8%).

Tableau 3 STEP 1 : Résultats à la semaine 68

	WEGOVY	Placebo
--	---------------	----------------

Population d'analyse complète (N)	1 306	655
Poids corporel		
Inclusion (kg)	105,4	105,2
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-14,9	-2,4
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-12,4 [-13,4 ; -11,5]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-15,3	-2,6
Différence (kg) par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-12,7 [-13,7 ; -11,7]	-
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 5 % ³	83,5*	31,1
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 10 % ³	66,1*	12,0
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 15 % ³	47,9*	4,8
Tour de taille (cm)		
Inclusion	114,6	114,8
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-13,5	-4,1
Différence par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-9,4 [-10,3 ; -8,5]*	-
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Inclusion	126	127
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-6,2	-1,1
Différence par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-5,1 [-6,3 ; -3,9]*	-

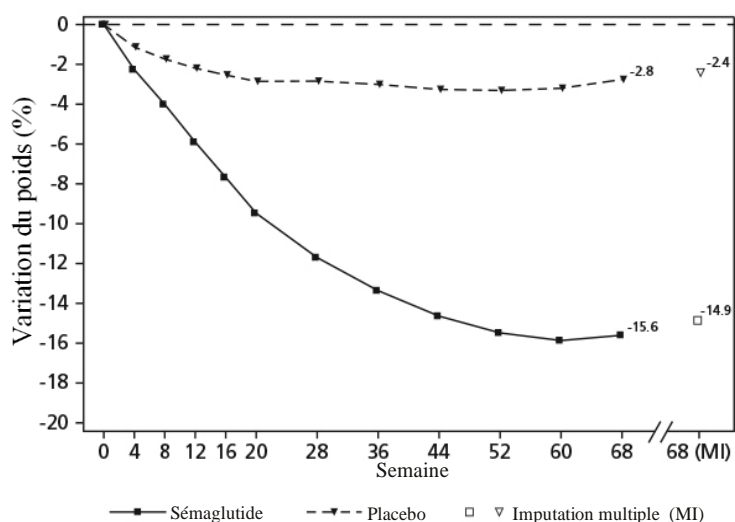
* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 17,1 % et 22,4 % de patients randomisés sur le sémaglutide 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations de poids corporel estimées entre la randomisation et la semaine 68 basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -16,9 % et de -2,4 % pour le sémaglutide 2,4 mg et le placebo.

³ Estimation à partir d'un modèle de régression binaire basé sur la même procédure d'imputation que dans l'analyse principale.

Figure 1 STEP 1 : Variation moyenne du poids corporel (%) entre l'inclusion et la semaine 68



Valeurs observées pour les patients effectuant chaque visite programmée, et estimations avec des imputations multiples (IM) pour les abandons récupérés.

STEP 2 : Gestion du poids chez les patients atteints de diabète de type 2

Dans une étude menée en double aveugle de 68 semaines, 1 210 patients en surpoids ou souffrant d'obésité (IMC ≥ 27 kg/m²) et atteints de diabète de type 2 ont été randomisés pour recevoir du sémaglutide 2,4mg, du sémaglutide 1 mg une fois par semaine ou un placebo. Les patients inclus dans l'essai étaient atteints de diabète insuffisamment contrôlé (HbA_{1c} de 7 à 10 %) et traités par un régime alimentaire et de l'activité physique uniquement ou par 1 à 3 antidiabétiques oraux. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant tout l'essai.

Le traitement par sémaglutide pendant 68 semaines a entraîné une réduction supérieure et cliniquement significative du poids corporel et de l'HbA_{1c} par rapport au placebo (voir Tableau 4 et Figure 2).

Tableau 4 STEP 2 : Résultats à la semaine 68

	WEGOVY	Placebo
Population d'analyse complète (N)	404	403
Poids corporel		
Inclusion (kg)	99,9	100,5
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-9,6	-3,4
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-6,2 [-7,3 ; -5,2]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-9,7	-3,5
Différence (kg) par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-6,1 [-7,2 ; -5,0]	-
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 5 % ³	67,4*	30,2
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 10 % ³	44,5*	10,2
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 15 % ³	25,0*	4,3
Tour de taille (cm)		

Inclusion	114,5	115,5
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-9,4	-4,5
Différence par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-4,9 [-6,0 ; -3,8]*	-
Tension artérielle systolique (mm Hg)		
Inclusion	130	130
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-3,9	-0,5
Différence par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-3,4 [-5,6 ; -1,3]**	-
HbA1c (mmol/mol (%))		
Inclusion	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Variation par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Différence par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-13,5 [-15,5 ; -11,4] (-1,2 [-1,4 ; -1,1])*	- -

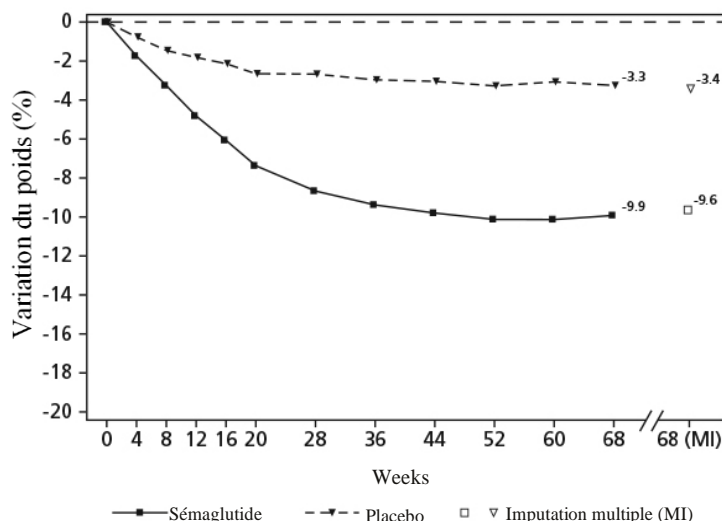
* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité ; **p < 0,05 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 11,6 % et 13,9 % des patients randomisés sur le sémaglutide 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations estimées entre la randomisation et la semaine 68 pour le poids corporel basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -10,6 % et de -3,1 % pour le sémaglutide 2,4 mg et le placebo.

³ Estimé à partir d'un modèle de régression binaire basé sur la même procédure d'imputation que dans l'analyse principale.

Figure 2 STEP 2 : Variation moyenne du poids corporel (%) entre l'inclusion et la semaine 68



Valeurs observées pour les patients effectuant chaque visite programmée, et estimations avec des imputations multiples (IM) pour les abandons récupérés

STEP 3 : Gestion du poids par une thérapie comportementale intensive

Dans un essai mené en double aveugle de 68 semaines, 611 patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été randomisés pour recevoir le sémaglutide ou un placebo. Pendant l'essai, tous les

patients ont bénéficié d'une thérapie comportementale intensive (IBT) consistant en un régime alimentaire très restrictif, une augmentation de l'activité physique et des conseils comportementaux.

Le traitement par sémaglutide et IBT pendant 68 semaines a entraîné une réduction du poids corporel supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo (voir Tableau 5).

Tableau 5 STEP 3 : Résultats à la semaine 68

	WEGOVY	Placebo
Population d'analyse complète (N)	407	204
Poids corporel		
Inclusion (kg)	106,9	103,7
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-16,0	-5,7
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-10,3 [-12,0 ; -8,6]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-16,8	-6,2
Différence (kg) par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-10,6 [-12,5 ; -8,8]	-
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 5 % ³	84,8*	47,8
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 10 % ³	73,0*	27,1
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 15 % ³	53,5*	13,2
Tour de taille (cm)		
Inclusion	113,6	111,8
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-14,6	-6,3
Différence par rapport au placebo ¹ [IC 95 %]	-8,3 [-10,1 ; -6,6]*	-
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Inclusion	124	124
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-5,6	-1,6
Différence par rapport au placebo ¹ [95% IC]	-3,9 [-6,4 ; -1,5]*	

* p < 0,005 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 16,7 % et 18,6 % des patients randomisés pour recevoir le sémaglutide 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations de poids corporel estimées entre la randomisation et la semaine 68 basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -17,6 % et de -5,0 % pour le sémaglutide 2,4 mg et le placebo. ³ Estimé à partir d'un modèle de régression binaire basé sur la même procédure d'imputation que dans l'analyse principale.

STEP 4 : Gestion durable du poids

Dans un essai mené en double aveugle de 68 semaines, 902 patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été inclus. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai. Entre la semaine 0 et la semaine 20 (pré-

inclusion), tous les patients ont reçu du sémaglutide. À la semaine 20 (inclusion), les patients qui avaient atteints la dose d'entretien de 2,4 mg ont été randomisés pour poursuivre le traitement ou utiliser le placebo. À la semaine 0 (début de la période de pré-inclusion), le poids corporel moyen des patients étaient de 107,2 kg et l'IMC moyen de 38,4 kg/m².

Les patients qui avaient atteint la dose d'entretien de 2,4 mg à la semaine 20 (inclusion) et qui ont poursuivi le traitement par sémaglutide pendant 48 semaines (semaines 20 à 68) ont continué à perdre du poids et ont obtenu une réduction de poids corporel supérieure et cliniquement significative par rapport à ceux sous au placebo (voir Tableau 6 et Figure 3). Le poids corporel a augmenté régulièrement entre la semaine 20 à la semaine 68 chez les patients sous placebo depuis la semaine 20 (inclusion). Néanmoins, le poids corporel moyen observé était inférieur à la semaine 68 par rapport au début de la période de pré-inclusion (semaine 0) (voir Figure 3). Les patients traités par sémaglutide entre la semaine 0 (pré-inclusion) et la semaine 68 (fin du traitement) ont obtenu une variation moyenne du poids corporel de 17,4 %, avec une perte de poids ≥ 5 % obtenue par 87,8 %, de ≥ 10 % par 78,0 %, de ≥ 15 % par 62, 2 % et de ≥ 20 % par 38,6 % de ces patients.

Tableau 6 STEP 4 : Résultats entre la semaine 20 et la semaine 68

	WEGOVY	Placebo
Population d'analyse complète (N)	535	268
Poids corporel		
Inclusion ¹ (kg)	96,5	95,4
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2,3}	-7,9	6,9
Différence (%) par rapport au placebo ² [IC 95 %]	-14,8 [-16,0 ; -13,5]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-7,1	6,1
Différence (kg) par rapport au placebo ² [IC 95 %]	-13,2 [-14,3 ; -12,0]	-
Tour de taille (cm)		
Inclusion	105,5	104,7
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-6,4	3,3
Différence par rapport au placebo ² [IC 95 %]	-9,7 [-10,9 ; -8,5]*	-
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Inclusion	121	121
Variation par rapport à l'inclusion ^{1,2}	0,5	4,4
Différence par rapport au placebo ^{1,2} [95% IC]	-3,9 [-5,8 ; -2,0]*	

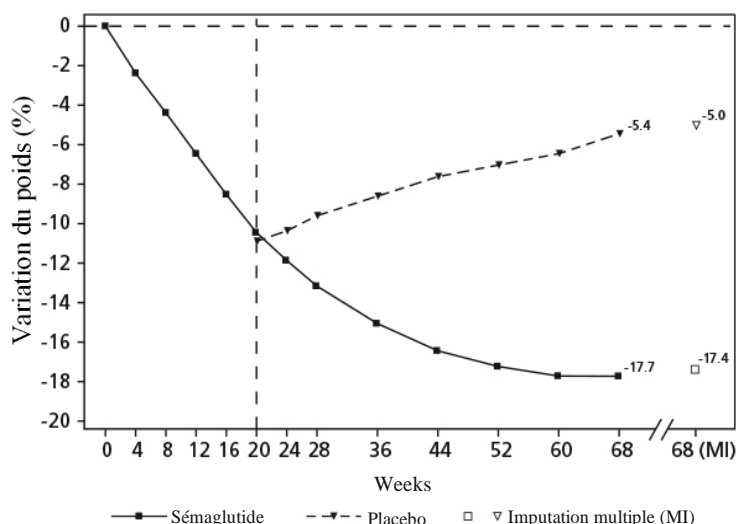
* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité

¹ Inclusion = semaine 20

² Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

³ Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 5,8 % et 11,6 % des patients randomisés pour recevoir le sémaglutide 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations de poids corporel estimées entre la randomisation et la semaine 68 basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -8,1 % et de 6,5 % pour le sémaglutide 2,4 mg et le placebo.

Figure 3 STEP 4 : Variation moyenne du poids corporel (%) entre la semaine 0 et la semaine 68



Valeurs observées pour les patients effectuant chaque visite programmée, et estimations avec des imputations multiples (IM) pour les abandons récupérés

Effet sur la composition corporelle

Dans une sous-étude deSTEP 1 (N = 140), la composition corporelle a été mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA). Les résultats de l'évaluation DEXA ont montré que le traitement par sémaaglutide s'accompagne d'une plus grande réduction de masse grasse que de masse corporelle maigre, ce qui entraîne une amélioration de la composition corporelle par rapport au placebo après 68 semaines. En outre, cette réduction de masse grasse totale s'accompagnait d'une réduction de la graisse viscérale. Ces résultats suggèrent que la plupart de la perte de poids totale était attribuable à une réduction du tissu adipeux, notamment de la graisse viscérale.

Amélioration du fonctionnement physique

Le sémaaglutide a entraîné des améliorations légères des scores de fonctionnement physique. Le fonctionnement physique a été évalué par le questionnaire générique sur la qualité de vie liée à la santé de l'enquête de santé abrégée à 36 items, v2, version aiguë (SF-36) et par le questionnaire spécifique à l'obésité sur l'impact du poids sur la qualité de vie, version allégée pour les essais cliniques (IWQOL-Lite-CT).

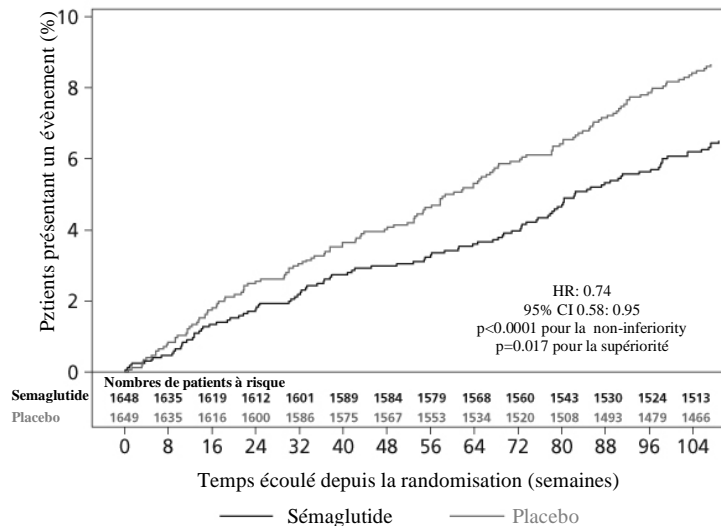
Évaluation cardiovasculaire

Dans l'étude SUSTAIN 6, 3 297 patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires ont été randomisés pour recevoir le sémaaglutide sous-cutané 0,5 mg ou 1 mg une fois par semaine ou le placebo en plus de la prise en charge standard. La durée du traitement était de 104 semaines. L'âge moyen était de 65 ans et l'IMC moyen de 33 kg/m².

Le critère d'évaluation principal était le délai de survenue, depuis la randomisation, du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. Le nombre total de MACE était de 254, dont 108 (6,6 %) avec le sémaaglutide et 146 (8,9 %) avec le placebo.

La sécurité cardiovasculaire du traitement par sémaaglutide 0.5 ou 1 mg a été confirmée, car le risque relatif (RR) sous sémaaglutide par rapport au placebo était de 0,74, [0,58 ; 0,95] [IC 95 %], grâce à une diminution du taux d'accident vasculaire cérébral non fatal et d'infarctus du myocarde non fatal, sans différence au niveau des décès d'origine cardiovasculaire (voir Figure 4).

Figure 4 Représentation Kaplan-Meier du délai de survenue du premier événement composite : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal (SUSTAIN 6)



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec WEGOVY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la gestion du poids (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

La concentration moyenne de sémaglutide à l'état d'équilibre après administration sous cutanée de la dose d'entretien de sémaglutide était environ 75 nmol/L chez les patients en surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m²) ou souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) d'après des données issues d'études de phase 3a, dans lesquels 90 % des patients avaient des concentrations moyennes comprises entre 51 nmol/L et 110 nmol/L. La bioéquivalence a été établie entre l'exposition associée au sémaglutide commercialisé et l'exposition obtenue avec le médicament utilisé dans les essais de phase 3a. L'exposition au sémaglutide à l'état d'équilibre a augmenté proportionnellement à la dose entre 0,25 mg et 2,4 mg une fois par semaine. L'exposition à l'état d'équilibre était stable au fil du temps, et a été évaluée jusqu'à la semaine 68. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. La biodisponibilité absolue du sémaglutide était de 89 %.

Distribution

Le volume de distribution moyen du sémaglutide après administration sous cutanée chez des patients en surpoids ou souffrant d'obésité était d'environ 12,4 L. Le sémaglutide est fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99 %).

Métabolisme/biotransformation

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

Élimination

Les principales voies d'excrétion des substances apparentées au sémaglutide sont l'urine et les fèces. Approximativement 3 % de la dose absorbée est excrétée sous la forme de sémaglutide intact dans l'urine.

La clairance du sémaglutide chez les patients en surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$) ou souffrant d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) était d'environ 0,05 L/heure. Avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine, le sémaglutide restera présent dans la circulation pendant approximativement 7 semaines après la dernière dose de 2,4 mg.

Populations particulières

Sujets âgés

L'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du sémaglutide, selon les données des études de phase 3 portant sur des patients âgés de 18 à 86 ans.

Genre et origine ethnique

Le genre et l'origine ethnique (Blanc, Noir, Afro-Américain, Asiatique, Hispanique ou Latino, non-Hispanique ou non-Latino) n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du sémaglutide selon les données des études de phase 3a.

Poids corporel

Le poids corporel influence l'exposition au sémaglutide. Un poids corporel plus élevé diminue l'exposition ; une différence de 20 % de poids corporel entre les patients entraîne une différence d'environ 18 % de l'exposition. La dose hebdomadaire de 2,4 mg de sémaglutide assure des expositions systémiques adéquates à un poids corporel dans l'intervalle compris entre 54,4 et 245,6 kg, évalué pour la réponse à l'exposition dans les essais cliniques.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas affecté la pharmacocinétique du sémaglutide de manière cliniquement significative. Cela a été observé avec une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide chez des patients présentant des degrés divers d'insuffisance rénale (légère, modérée, sévère ou patients dialysés) en comparaison avec des patients à la fonction rénale normale. Cela a également été observé chez les patients en surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$) ou souffrant d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée d'après les données des essais de phase 3a.

Insuffisance hépatique

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

Prédiabète et diabète

Le prédiabète et le diabète n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au sémaglutide d'après les données des essais de phase 3.

Immunogénicité

Le développement d'anticorps anti-sémaglutide suite à un traitement par sémaglutide a été observé peu fréquemment (voir rubrique 4.8) et la réponse ne semblait pas influencer la pharmacocinétique du sémaglutide.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Les tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde observées chez les rongeurs constituent un effet spécifique à la classe des agonistes des récepteurs du GLP-1. Lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris, le sémaglutide a provoqué des tumeurs des cellules C de la thyroïde à des expositions cliniquement significatives. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été observé. Les tumeurs des cellules C chez les rongeurs sont dues à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La

pertinence de ces résultats pour l'homme est considérée comme faible mais ne peut pas être complètement exclue.

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture : 6 semaines

Après la première utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur (2°C à 8°C). Ne pas congeler WEGOVY et ne pas l'utiliser s'il a été congelé.

Garder le capuchon du stylo en place lorsque le stylo n'est pas utilisé afin de le maintenir à l'abri de la lumière.

Retirez toujours l'aiguille après chaque injection et conservez le stylo sans l'aiguille attachée.

Cela peut empêcher les aiguilles de se bloquer, la contamination, l'infection, les fuites de la solution et les erreurs de dosage.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

Pour les conditions de conservation après la première utilisation du produit, voir rubrique 6.3

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche en verre de 1,5 ml ou 3 ml (verre de type I) fermée à une extrémité par un piston en caoutchouc (chlorobutyle) et à l'autre extrémité par un capuchon en aluminium avec une feuille de caoutchouc stratifiée (bromobutyl/polyisoprène) insérée. La cartouche est assemblée dans un stylo prérempli jetable en polypropylène, polyoxyméthylène, polycarbonate et acrylonitrile butadiène styrène. Présentations

1 stylo prérempli

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les patients doivent être informés qu'ils doivent jeter l'aiguille après chaque injection conformément aux exigences locales et qu'ils doivent conserver le stylo WEGOVY sans l'aiguille d'injection. Cela peut empêcher les aiguilles de se bloquer, la contamination, l'infection, les fuites de la solution et les erreurs de dosage. Les aiguilles et autres déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

Le stylo est destiné à être utilisé par une seule personne.

WEGOVY ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas claire, incolore ou presque incolore.

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

WEGOVY peut être administré avec des aiguilles ayant une longueur maximale de 8 mm. Le stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine et NovoTwist.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

NOVO NORDISK

10-12 COURS MICHELET

92800 PUTEAUX

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

34009 589 034 5 8 : 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable délivrant 4 doses de 0,25 mg.

34009 589 034 7 2 : 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable délivrant 4 doses de 0,5 mg.

34009 589 034 8 9 : 1 cartouche en verre de 3 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable délivrant 4 doses de 1 mg.

34009 589 034 9 6 : 1 cartouche en verre de 3 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable délivrant 4 doses de 1,7 mg.

34009 589 035 0 2 : 1 cartouche en verre de 3 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable délivrant 4 doses de 2,4 mg.

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAA}>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.