

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrASPEN-SÉMAGLUTIDE****

sémaglutide injection
Solution pour injection sous-cutanée dans un stylo prérempli

Produit par synthèse chimique selon le procédé de synthèse en phase solide 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 et de 0,5 mg et
Stylo prérempli permettant d'injecter des doses de 1 mg Agent antihyperglycémiant

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

Aspen Pharmacare Canada Inc
Suite 201, 2030 Bristol Circle
Oakville, ON
L6H 0H2

Date d'approbation :
2026-07-17

Numéro de contrôle de la présentation : 302993

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la plus récente monographie autorisée.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières.....	2
Partie 1 : renseignements pour le professionnel de la santé	4
1 Indications.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 Contre-indications.....	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....	5
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	7
5 Surdosage	7
6 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.....	7
7 Mises en garde et précautions.....	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Grossesse	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants et adolescents	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
7.1.5 Insuffisance rénale	13
7.1.6 Insuffisance hépatique	13
8 Effets indésirables	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) observés lors des essais cliniques.....	17
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	17

9	Interactions médicamenteuses.....	18
9.2	Aperçu	18
9.3	Interactions médicament-comportement	18
9.4	Interactions médicament-médicament	18
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	19
10	Pharmacologie clinique.....	19
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacodynamique	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
10.4	Immunogénicité	23
11	Entreposage, stabilité et traitement.....	23
12	Instructions particulières de manipulation	23
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	25
13	Renseignements pharmaceutiques Substance pharmaceutique	25
14	Études cliniques – Médicament biologique de référence.....	25
14.1	Études cliniques par indication.....	25
15	Microbiologie	38
16	Toxicologie non clinique	38
17	Monographies de référence	41
	Renseignements destinés aux patient•e•s	42

Partie 1 : renseignements pour le professionnel de la santé

1 Indications

Aspen-Sémaglutide (sémaglutide injection), 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 à qui 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;
- la metformine ou une sulfonylurée et un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), lorsque le régime alimentaire et l'exercice (en plus de la metformine ou d'une sulfonylurée et d'un iSGLT2) 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 [14 Études cliniques](#)).

Le sémaglutide en association avec une insuline prandiale (à courte durée d'action) n'a pas fait l'objet d'études. Aspen-Sémaglutide ne remplace pas l'insuline.

Aspen-Sémaglutide 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 [4 Posologie et administration](#) pour obtenir de l'information sur l'ajustement des doses des médicaments concomitants lors de l'ajout de Aspen-Sémaglutide au schéma thérapeutique.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du sémaglutide n'ont pas été étudiées chez les enfants. L'utilisation de Aspen-Sémaglutide n'est pas indiquée chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Le sémaglutide a fait l'objet d'études chez un nombre limité de patients âgés de 75 ans ou plus.

2 Contre-indications

- Aspen-Sémaglutide 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 pluriendocrinienne de type 2. Voir [7 Mises en garde et précautions](#).

- Aspen-Sémaglutide contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients du produit. Voir [7 Mises en garde et précautions](#).
- Aspen-Sémaglutide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement.

3 Encadré sur les 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 [16 Toxicologie non clinique](#)). 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.
- Aspen-Sémaglutide 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 pluriendocrinienne 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 [2 Contre-indications](#), [7 Mises en garde et précautions](#), [8 Effets indésirables](#) et [16 Toxicologie non clinique](#)).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Aspen-Sémaglutide doit être administré une fois par semaine, à tout moment de la journée, avec ou sans repas. Aspen-Sémaglutide ne doit pas être administré tous les jours.

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.

Aspen-Sémaglutide 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, sulfonylurée [SU], insuline basale, iSGLT2). Aspen-Sémaglutide 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 n'a pas été étudiée.

Lorsque Aspen-Sémaglutide 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 lorsque le sémaglutide était utilisé en concomitance avec une SU ou une insuline basale. Lorsque Aspen-Sémaglutide 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 le sémaglutide. Voir [7 Mises en garde et précautions](#).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose initiale recommandée de Aspen-Sémaglutide est de 0,25 mg une fois par semaine. Aspen-Sémaglutide 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. Si la glycémie n'est pas encore maîtrisée après 4 semaines, la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par semaine. La dose maximale recommandée est de 2 mg une fois par semaine. Un autre produit sera nécessaire pour atteindre une dose hebdomadaire de 2 mg.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Selon la modélisation pharmacocinétique de population, aucune modification posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Voir [10 Pharmacologie clinique](#).

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité du sémaglutide n'ont pas été étudiées chez les sujets âgés de moins de 18 ans. Aspen-Sémaglutide n'est pas indiqué chez les enfants.

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'utilisation de Aspen-Sémaglutide n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité du sémaglutide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, Aspen-Sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

Aspen-Sémaglutide 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 devoir modifier la dose.

Inspecter visuellement Aspen-Sémaglutide avant son utilisation. La solution doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser Aspen-Sémaglutide en présence de particules ou d'une coloration.

Lorsque Aspen-Sémaglutide est utilisé avec de l'insuline, on doit aviser les patients d'administrer les injections séparément et de ne jamais mélanger les produits.

Il est possible d'injecter Aspen-Sémaglutide 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. Aspen-Sémaglutide ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

4.5 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.

5 Surdosage

Dans le cadre d'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'événement indésirable le plus fréquemment signalé était les nausées. Tous les patients se sont rétablis sans complication.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdose de Aspen-Sémaglutide. 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 de Aspen-Sémaglutide (environ 1 semaine).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

6 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution, 1,34 mg/mL	Phosphate disodique dihydraté, phénol, propylèneglycol et eau pour injection.

Aspen-Sémaglutide 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 de Aspen-Sémaglutide contient 1,34 mg de sémaglutide et les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate disodique dihydraté, phénol, propylèneglycol et eau pour injection. Aspen-Sémaglutide est une solution limpide et incolore dont le pH est de 7,4.

L'emballage primaire contient une cartouche en verre (de type I) de 1,8 mL ou de 3 mL munie à une extrémité d'un piston en caoutchouc (bromobutyle) 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 Aspen-Sémaglutide.

Le stylo Aspen-Sémaglutide permettant d'injecter des doses de 0,25 mg ou de 0,5 mg contient 1,5 mL de solution (1,34 mg/mL), ce qui équivaut à 2 mg de sémaglutide par stylo pour 4 doses (0,25 mg/dose) et 2 doses (0,5 mg/dose).

Le stylo Aspen-Sémaglutide permettant d'injecter des doses de 1 mg contient 3 mL de solution (1,34 mg/mL), ce qui équivaut à 4 mg de sémaglutide pour 4 doses.

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

L'emballage de Aspen-Sémaglutide contient des aiguilles jetables. Le piston et le bouchon en caoutchouc ne sont pas faits de latex de caoutchouc naturel.

Formats :

Boîte de 1 stylo

- Le stylo permet d'injecter des doses de 0,25 mg ou de 0,5 mg.
- aiguilles jetables
- 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 jetables
- Le produit doit être utilisé pour le traitement d'entretien à une dose de 1 mg uniquement.

7 Mises en garde et précautions

Veuillez consulter [l'Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Aspen-Sémaglutide ne doit pas être administré aux patients atteints de diabète sucré de type 1 ni être utilisé dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

Aspen-Sémaglutide ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Carcinogénèse et génotoxicité

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 [16 Toxicologie non clinique](#)). 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 le sémaglutide.

On doit informer les patients du risque possible de carcinome médullaire de la thyroïde associé à l'utilisation de Aspen-Sémaglutide 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 Aspen-Sémaglutide soit incertaine, on doit orienter ces patients vers un endocrinologue qui procédera à des évaluations plus approfondies en présence d'un taux sérique de calcitonine élevé (voir [8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques](#)).

Aspen-Sémaglutide 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 pluriendocrinienne de type 2.

Appareil cardiovasculaire

Augmentation de la fréquence cardiaque

Le sémaglutide entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir [10 Pharmacologie clinique](#)). 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 [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Allongement de l'intervalle PR

Le sémaglutide entraîne un allongement de l'intervalle PR observé au moyen d'un électrocardiogramme (ECG) (voir [10 Pharmacologie clinique](#)). 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).

Populations n'ayant pas fait l'objet d'études

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).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le sémaglutide a un effet faible, voire nul, sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Lorsqu'il est utilisé 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 un véhicule ou utilisent des machines.

Des étourdissements peuvent survenir initialement durant l'augmentation progressive de la dose. Il faut éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines en cas d'étourdissements.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie lors de l'utilisation concomitante de sécrétagogues de l'insuline ou d'insuline Les patients recevant Aspen-Sémaglutide 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 Aspen-Sémaglutide. Voir [4 Posologie et administration](#) et [8 Effets indésirables](#).

Autres incrétines

L'utilisation du sémaglutide en concomitance avec d'autres analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 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 du sémaglutide.

Appareil digestif

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à une maladie gastrointestinale grave (iléus) (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Des événements de vidange gastrique retardée, de dysgueusie, d'occlusion intestinale et d'iléus ont été signalés à une fréquence inconnue dans la base de données des événements observés après la mise en marché.

Patients atteints de gastroparésie

Les patients atteints de gastroparésie traités par le sémaglutide peuvent présenter des effets indésirables gastro-intestinaux plus sévères ou plus graves. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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 6), une pancréatite aiguë a été confirmée par décision chez 7 patients traités par le sémaglutide (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 le sémaglutide. Dans le cadre d'un essai de 2 ans (SUSTAIN 6), une pancréatite aiguë a été confirmée par décision chez 8 patients traités par le sémaglutide (0,27 cas par 100 années-patients d'observation) et chez 10 patients recevant le 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 Aspen-Sémaglutide, il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de pancréatite chez les patients. Le traitement par Aspen-Sémaglutide doit être interrompu si on soupçonne une pancréatite; si la pancréatite est confirmée, le traitement par Aspen-Sémaglutide ne doit pas être repris. On doit envisager d'autres traitements antidiabétiques que Aspen-Sémaglutide chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Maladie aiguë de la vésicule biliaire

Des cas de maladies aiguës de la vésicule biliaire, comme la cholélithiase ou la cholécystite, ont été signalés dans les essais cliniques sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 et depuis la commercialisation du produit (voir [8 Effets indésirables](#)). Si on soupçonne la présence d'une cholélithiase ou d'une cholécystite, il faut procéder à des études diagnostiques de la vésicule

biliaire ainsi qu'à un suivi clinique approprié.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, peuvent survenir avec tout agoniste des récepteur du GLP-1, dont Aspen-Sémaglutide. En cas de réaction d'hypersensibilité, le patient doit interrompre le traitement par Aspen-Sémaglutide et consulter immédiatement un professionnel de la santé. Ne pas utiliser chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à sémaglutide. On doit faire preuve de prudence en cas d'antécédents d'oedème de Quincke ou d'anaphylaxie avec un autre agoniste du récepteur du GLP-1, puisqu'on ignore si ces patients seront prédisposés à l'anaphylaxie avec Aspen-Sémaglutide.

Surveillance et examens de laboratoire

Il n'est pas nécessaire d'effectuer une autosurveillance régulière de la glycémie pour ajuster la dose de Aspen-Sémaglutide. En revanche, au moment de l'instauration du traitement par Aspen-Sémaglutide 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_{1c}, dans le but de rapprocher ce taux de la normale. Le taux d'HbA_{1c} est particulièrement utile pour évaluer la maîtrise à long terme de la glycémie.

Fonction visuelle

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, davantage de complications liées à une rétinopathie diabétique sont survenues chez un nombre plus élevé de patients traités par le sémaglutide (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.

Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA)

Les données issues d'études épidémiologiques pourraient indiquer un risque accru de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA) avec une fréquence très rare pendant le traitement par le sémaglutide. Il n'existe pas d'intervalle de temps identifié pour l'apparition d'une NOIA-NA après le début du traitement. Les patients signalant une perte soudaine de la vision (y compris une perte partielle) doivent être orientés en urgence vers un examen ophtalmologique et le traitement par le sémaglutide doit être interrompu si la présence d'une NOIA-NA est confirmée.

Considérations périopératoires

Aspiration associée à une anesthésie générale ou à une sédation

Aspen-Sémaglutide retarde la vidange gastrique. Chez des patients recevant des agonistes du récepteur du GLP-1, des cas d'aspiration pulmonaire ont été signalés lorsque ces patients étaient sous anesthésie générale ou sédation. Il convient d'en tenir compte avant de procéder à de telles interventions.

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 [8 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 Aspen-Sémaglutide 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.

Aucun ajustement posologique de Aspen-Sémaglutide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²); la prudence est donc de mise chez cette population de patients. Aspen-Sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir [16 Toxicologie non clinique](#)). 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 [10.3 Pharmacocinétique](#).

7.1.2 Allaitement

On ignore si le sémaglutide passe dans le lait 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, Aspen-Sémaglutide ne

doit pas être utilisé pendant toute la durée de l'allaitement.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité du sémaglutide n'ont pas été étudiées chez les enfants. Aspen-Sémaglutide n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2 âgés de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Au cours des essais portant sur la maîtrise de la glycémie réunis, 1 015 (24,7 %) des patients traités par le sémaglutide étaient âgés de 65 ans ou plus et 136 (3,3 %) des patients traités par le sémaglutide étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans le cadre de SUSTAIN 6, un essai portant sur les effets cardiovasculaires à long terme, 788 (48,0 %) des patients traités par le sémaglutide étaient âgés de 65 ans ou plus et 157 (9,6 %) des patients traités par le sémaglutide 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 en raison des données limitées pour cette population.

7.1.5 Insuffisance rénale

Au début des essais portant sur la maîtrise de la glycémie, 1 108 (35,2 %) des patients traités par le sémaglutide présentaient une insuffisance rénale légère ($\text{DFGe} \geq 60$, mais $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et 83 (2,6 %) des patients traités par le sémaglutide présentaient une insuffisance rénale modérée ($\text{DFGe} \geq 30$, mais $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Dans le cadre de l'essai SUSTAIN 6, 684 (41,7 %) patients traités par le sémaglutide présentaient une insuffisance rénale légère, 420 (25,6 %) patients traités par le sémaglutide présentaient une insuffisance rénale modérée et 41 (2,5 %) patients traités par le sémaglutide présentaient une insuffisance rénale grave ($\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). On ne dispose que d'une expérience très limitée de l'utilisation du sémaglutide chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (5 patients). Aspen-Sémaglutide ne doit pas être utilisé pour cette population.

7.1.6 Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité du sémaglutide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, Aspen-Sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 du sémaglutide ont présenté des événements 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 [7 Mises en garde et précautions](#))

- Pancréatite (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Complications liées à une rétinopathie diabétique (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Utilisation avec un médicament susceptible de causer une hypoglycémie (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Insuffisance rénale (voir [7 Mises en garde et précautions](#))

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

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

Diabète de type 2 (DT2) :

Dans le cadre de 8 essais de phase IIIa, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide (0,5 mg ou 1 mg) administré en monothérapie ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. La durée du traitement variait de 30 semaines à 2 ans.

Dans un essai de phase IIIb de 40 semaines, 959 patients ont été exposés au sémaglutide à 1 mg ou 2 mg. Le profil d'innocuité du sémaglutide à 2 mg correspondait au profil d'innocuité du sémaglutide observé dans les essais de phase IIIa. Des troubles gastro-intestinaux ont été signalés chez une proportion légèrement plus élevée de patients exposés au sémaglutide à 2 mg (34,0 %) comparativement au sémaglutide à 1 mg (30,8 %). Les effets indésirables gastro-intestinaux ont entraîné une proportion similaire d'abandons du traitement chez les groupes de traitement recevant le sémaglutide à 1 mg (2,7 %) et à 2 mg (3,3 %).

Effets indésirables fréquents – diabète de type 2

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

Le [Tableau 2](#) indique les effets indésirables fréquents observés chez ≥ 1 % des patients traités par le sémaglutide et qui sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par le sémaglutide 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 3](#).

Tableau 2 Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) traités par le sémaglutide au cours des essais contrôlés par placebo ou par comparateur actif

Effet indésirable	Comparateur (N = 1 657) %	Sémaglutide à 0,5 mg (N = 1 373) %	Sémaglutide à 1 mg (N = 1 777) %
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	6,3	17,0	19,9
Diarrhée	5,7	12,2	13,3
Douleurs abdominales ¹	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
Distension abdominale	0,8	2,3	2,9
Reflux gastro-œsophagien pathologique	1,0	1,6	2,7
Eructation	0,2	1,3	1,8
Gastrite	0,5	1,6	1,2
Flatulences	0,5	0,5	1,5
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Fatigue ²	1,4	2,6	3,3
Troubles hépatobiliaires			
Cholélithiase	0,5	0,7	1,1
Examens			
Augmentation du taux de lipase ³	6,4	9,0	9,0
Augmentation du taux d'amylase ⁴	2,6	3,4	3,0
Perte de poids	0,2	0,9	1,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte d'appétit	2,0	6,3	7,2
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	1,7	2,8	3,1

¹ 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

² Fatigue, asthénie

³ Augmentation du taux de lipase, taux de lipase anormal, hyperlipasémie, lipase

⁴ 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 le sémaglutide que chez ceux recevant un comparateur (comparateurs : 22,0 %, sémaglutide à 0,5 mg : 41,7 %, sémaglutide à 1 mg : 42,1 %). Un plus grand nombre de patients recevant le sémaglutide à 0,5 mg (3,9 %) et le sémaglutide 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 le sémaglutide 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 épisodes 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 3](#) 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 le sémaglutide et une insuline basale, même si la dose d'insuline basale a été réduite de 20 % lors du début du traitement par le sémaglutide. La fréquence des cas d'hypoglycémie était plus élevée quand le sémaglutide était administré en association avec une sulfonylurée. Voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [14 Études cliniques](#).

Tableau 3 Cas d'hypoglycémie dans le cadre des essais contrôlés par placebo chez les patients atteints de DT2

	Placebo	Sémaglutide à 0,5 mg	Sémaglutide à 1 mg
Traitement d'appoint à l'insuline basale avec ou sans metformine			
(30 semaines)	N = 132	N = 132	N = 131
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 %

Une hypoglycémie grave est survenue chez 0,8 %, 1,2 % et 0,9 % des patients quand le sémaglutide à 0,5 mg, le sémaglutide à 1 mg et les comparateurs, respectivement, étaient administrés en association avec une sulfonylurée.

Une hypoglycémie symptomatique avérée est survenue chez 17,3 %, 24,4 % et 25 % des patients quand le sémaglutide à 0,5 mg, le sémaglutide à 1 mg et les comparateurs, respectivement, étaient administrés en association avec une sulfonylurée. Une hypoglycémie symptomatique grave ou confirmée par test de glycémie est survenue chez 6,5 %, 10,4 % et 14 % des patients quand le sémaglutide à 0,5 mg, le sémaglutide à 1 mg et les comparateurs, respectivement, étaient administrés en association avec une sulfonylurée. Une hypoglycémie grave ou confirmée par test de glycémie est survenue chez 2,7 % des patients (4,3 événements par 100 années-patients) lorsque le sémaglutide à 1 mg a été ajouté à un iSGLT2 comparativement à aucun cas chez les patients recevant le placebo. Une hypoglycémie symptomatique avérée est survenue chez 5,3 % des patients (13,0 événements par 100 années-patients) lorsque le sémaglutide à 1 mg a été ajouté à un SGLT2i comparativement à aucun cas chez les patients recevant le placebo.

Augmentation du taux de lipase et d'amylase

Dans le cadre des essais contrôlés par placebo, les patients exposés au sémaglutide présentaient une augmentation moyenne des taux d'amylase et de lipase de 13 % et de 22 % par rapport aux valeurs initiales, respectivement, tandis que les patients sous placebo ne présentaient aucune augmentation de ces taux.

Abandon du traitement en raison d'un événement indésirable

Dans le cadre des essais contrôlés par placebo ou par traitement actif, la fréquence d'abandon du traitement en raison d'événements indésirables était de 6,1 % chez les patients traités par le

sémaglutide à 0,5 mg, de 8,7 % chez les patients traités par le sémaglutide à 1 mg et de 3,0 % chez les patients recevant un comparateur. Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement par le sémaglutide 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 le sémaglutide (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 [7 Mises en garde et précautions](#). Chez les patients qui n'avaient pas d'antécédents avérés de rétinopathie diabétique, le nombre d'événements était comparable entre ceux recevant le sémaglutide 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'événements indésirables liés à une rétinopathie diabétique signalés était comparable entre les sujets recevant le sémaglutide (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, le sémaglutide 0,5 mg et à 1 mg a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 1 à 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 le sémaglutide comparativement à 22,1 % des patients sous placebo.

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) observés lors des essais cliniques

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, diminution du poids

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

Système nerveux : Dysgueusie, étourdissements

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 le sémaglutide et chez 0,8 % des patients sous placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables supplémentaires ci-dessous ont été signalés lors de l'utilisation du sémaglutide après sa mise en marché. 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 gastro-intestinaux : pancréatite, retard de la vidange gastrique, occlusion intestinale (terme regroupant l'occlusion intestinale, l'iléus et l'occlusion de l'intestin grêle)

Troubles hépatobiliaires : cholécystite

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

Troubles du système nerveux : perte de conscience hypoglycémique, maux de tête

Troubles oculaires : neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA)

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

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

9 Interactions médicamenteuses

9.2 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. Dans les études pharmacologiques cliniques évaluant l'effet du sémaglutide à 1 mg sur l'absorption des médicaments oraux administrés conjointement à l'état d'équilibre, aucune interaction médicament-médicament pertinente sur le plan clinique avec le sémaglutide n'a été observée en fonction des médicaments évalués.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions du médicament sur le comportement et le mode de vie n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 5 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Sémaglutide	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Atorvastatine	EC	Aucun changement pertinent sur le plan clinique concernant l'ASC ou la C _{max} .	Aucun
Contraceptifs oraux (contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel)			
Digoxine	EC	Le sémaglutide n'a pas changé l'ASC ou la C _{max} .	Aucun
Metformine			

Sémaglutide	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Warfarine (S-warfarine et R-warfarine) et d'autres dérivés de la coumarine	EC	Le sémaglutide n'a pas changé l'ASC ou la C_{max} .	Des cas de diminution du RIN (rapport international normalisé) ont été signalés pendant l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de sémaglutide. Lors de l'instauration du traitement par sémaglutide chez des patients qui prennent de la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, une surveillance fréquente du RIN est recommandée.

Légende : EC = Essai clinique.

Aucune modification posologique n'est nécessaire lorsque ces médicaments oraux sont administrés conjointement avec le sémaglutide.

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque

Le sémaglutide entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [10 Pharmacologie clinique](#)). L'effet sur la fréquence cardiaque de l'administration de sémaglutide 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 de Aspen-Sémaglutide en concomitance avec ces médicaments.

Médicaments qui allongent l'intervalle PR

Le sémaglutide entraîne un allongement de l'intervalle PR (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [10 Pharmacologie clinique](#)). L'incidence du sémaglutide 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 de Aspen-Sémaglutide en concomitance avec ces médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été examinées.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 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 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.

10.2 Pharmacodynamique

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 de glucose 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.

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

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 entraîne un léger ralentissement de 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)

Dans le cadre d'un essai sur l'intervalle QTc, le sémaglutide n'a pas prolongé les intervalles QTc à des doses allant jusqu'à 1,5 mg à l'état d'équilibre pendant une période allant jusqu'à 16 semaines chez 83 patients en bonne santé. L'effet du sémaglutide à 2 mg par voie sous-cutanée sur la repolarisation cardiaque n'a pas été testé directement dans le cadre d'un essai sur l'intervalle QTc.

Fréquence cardiaque : Au cours des essais cliniques, le traitement par le sémaglutide était associé à une augmentation de la fréquence cardiaque à tous les niveaux de doses (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [8 Effets indésirables](#) et [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Intervalle PR : Le sémaglutide entraîne un allongement de l'intervalle PR, sans signe de dépendance à la dose dans l'intervalle posologique de 0,5 à 1,5 mg étudié ([7 Mises en garde et précautions](#) et [9 Interactions médicamenteuses](#)).

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), sans aucun signe de dépendance à la dose.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du sémaglutide chez les patients atteints de diabète de type 2 à des doses de 1 mg et 2 mg dérivés selon la modélisation pharmacocinétique de la population

	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	ASC _{0-168h}	CI/F	V _{eq} /F
État d'équilibre 1 mg	30	48	Environ 1 semaine	4 516	0,05	12,5
État d'équilibre 2 mg	62	40	Environ 1 semaine	9 031	0,05	12,5

Absorption : La biodisponibilité absolue du sémaglutide administré par voie s.c. était de 89 %. La concentration maximale a été atteinte de 1 à 3 jours après la dose. L'exposition au sémaglutide augmente de manière proportionnelle à la dose pour les doses de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg.

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. Dans l'essai comparant le sémaglutide à 1 mg et 2 mg, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient de 27 nmol/L et de 54 nmol/L, respectivement.

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.

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 une semaine, le sémaglutide reste présent dans la circulation pendant environ cinq semaines après la dernière dose.

Populations particulières et états pathologiques

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'insuffisance rénale (légère ou modérée) et le statut glycémique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du sémaglutide. L'exposition au sémaglutide augmente avec la diminution du poids corporel et est associée à une augmentation des événements indésirables gastro-intestinaux. Les doses de sémaglutide de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg procurent une exposition systémique adéquate pour un poids corporel de 40 à 198 kg.

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.

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.

10.4 Immunogénicité

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, l'incidence des anticorps dirigés contre le sémaglutide ne peut pas être comparée directement avec l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres produits.

Dans l'ensemble des essais sur la maîtrise de la glycémie au cours desquels les patients ont reçu jusqu'à 1 mg de sémaglutide, 32 (1 %) patients traités par sémaglutide ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre l'ingrédient actif du sémaglutide injectable (c.-à-d., le sémaglutide). Parmi ces patients, 19 (soit 0,6 % de la population globale) ont développé des anticorps à réaction croisée avec le GLP-1 naturel et aucun patient n'a développé d'anticorps neutralisant le sémaglutide ou d'anticorps anti-médicament dirigés contre le sémaglutide ayant un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène.

La présence d'anticorps anti-médicament dirigés contre le sémaglutide n'était pas liée à une efficacité ou à une innocuité réduite du sémaglutide chez cette population de patients limitée.

11 Entreposage, stabilité et traitement

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

Laisser le capuchon du stylo en place lorsque Aspen-Sémaglutide n'est pas utilisé afin de le protéger de la lumière.

Conditions d'entreposage recommandées pour Aspen-Sémaglutide

Avant la première utilisation	Après la première utilisation	
Au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C)	À la température ambiante (entre 15 et 30 °C)	Au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C)
Jusqu'à la date de péremption	8 semaines	

Il faut toujours retirer l'aiguille immédiatement après chaque injection, puis ranger Aspen-Sémaglutide 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.

12 Instructions particulières de manipulation

Chaque stylo Aspen-Sémaglutide doit être utilisé par un seul patient. Le stylo Aspen-Sémaglutide ne doit jamais être partagé entre les patients, même si l'aiguille a été changée.

L'ajout de substances à Aspen-Sémaglutide peut entraîner la dégradation du sémaglutide. Aspen-Sémaglutide ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux, notamment des liquides pour perfusion.

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

Aspen-Sémaglutide ne doit pas être utilisé s'il n'a pas une apparence limpide et incolore.

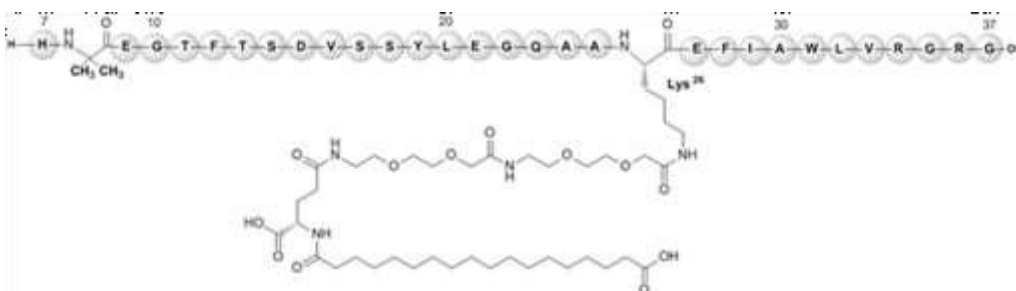
Aspen-Sémaglutide peut être administré avec des aiguilles d'une longueur de 8 mm ou moins. Le stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables Unifine® Pentips de 4 mm, calibre 32 (0,23 mm).

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques Substance pharmaceutique

Nom propre : Aspen-Sémaglutide Nom chimique : sémaglutide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$ et 4 113,58 g/mol Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Chaque mL de solution de Aspen-Sémaglutide contient 1,34 mg de sémaglutide. Chaque stylo prérempli contient soit 1,5 mL de solution de Aspen-Sémaglutide, ce qui équivaut à 2 mg de sémaglutide, ou 3 mL de solution de Aspen-Sémaglutide, ce qui équivaut à 4 mg de sémaglutide.

Caractéristiques du produit

Aspen-Sémaglutide est une solution limpide et incolore. Le sémaglutide est produit par synthèse chimique selon le procédé de synthèse en phase solide.

14 Études cliniques – Médicament biologique de référence

14.1 Études cliniques par indication

Diabète de type 2

L'efficacité et l'innocuité du sémaglutide 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 deux ans (3744 [SUSTAIN 6]), avait pour objectif principal l'innocuité (évaluation du risque cardiovasculaire). Deux essais de phase IIIb supplémentaires ont été réalisés. Le premier essai a été mené auprès de 1 201 patients et visait à comparer l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide 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 deuxième a été mené auprès de 302 patients et visait à comparer l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide à 1 mg administré une fois par semaine à celles du placebo, en association avec un iSGLT2 (SUSTAIN 9).

L'efficacité et l'innocuité du sémaglutide à 2 mg administré une fois par semaine ont été évaluées dans le cadre d'un essai de phase IIIb (SUSTAIN FORTE) mené auprès de 961 patients.

Le [Tableau 6](#) résume les aspects démographiques et les conceptions des quatre essais pivots de phase IIIa portant sur le traitement d'association et des trois essais de phase IIIb de comparaison de l'efficacité et de l'innocuité (SUSTAIN 7, SUSTAIN 9 et SUSTAIN FORTE).

Le [Tableau 7](#) résume la conception des essais et les caractéristiques des participants à l'étude sur l'innocuité cardiovasculaire (SUSTAIN 6).

Tableau 6 **Résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques portant sur des indications particulières – Diabète de type 2**

N° de l'étude	Conception et durée de l'essai	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n) ^a	Âge moyen (tranche)	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	Sémaglutide à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine + placebo de sitagliptine une fois par jour ou sémaglutide à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine + placebo de sitagliptine une fois par jour ou sitagliptine à 100 mg une fois par jour + placebo de sémaglutide à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine ou sitagliptine à 100 mg une fois par jour + placebo de sémaglutide à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine	Metformine, thiazolidinédione ou metformine + thiazolidinédione	1 225	Moyenne (É.-T.) : 55,1 (10,0) Intervalle : 23-83	Femmes : 605 (49,4) Hommes : 620 (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	Sémaglutide à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine ou exénatide à LP à 2 mg une fois par semaine	1 ou 2 ADO (metformine, thiazolidinédione ou sulfonylurée)	809	Moyenne (É.-T.) : 56,6 (10,7) Intervalle : 20-83	Femmes : 362 (44,7) Hommes : 447 (55,3)
3625 (SUSTAIN 4)	Essai multicentrique, multinational, à	Sémaglutide à 0,5 mg par voie s.c. une fois	Metformine avec ou sans une	1 082	Moyenne (É.-T.) : 56,5	Femmes : 508

N° de l'étude	Conception et durée de l'essai	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
	répartition aléatoire, ouvert, à groupes parallèles et contrôlé par traitement actif, d'une durée de 30 semaines	par semaine ou sémaglutide à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine ou 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	sulfonylurée		(10,4) Intervalle : 22-82	(47,0) Hommes : 574 (53,0)
3627 (SUSTAIN 5)	Essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles et contrôlé par placebo, d'une durée de 30 semaines	Sémaglutide 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine ou sémaglutide à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine ou placebo à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine ou placebo à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine	Insuline basale avec ou sans metformine	396	Moyenne (É.-T.) : 58,8 (10,1) Intervalle : 19-86	Femmes : 174 (43,9) Hommes : 222 (56,1)
4216 (SUSTAIN 7)	Essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, ouvert, à groupes parallèles et contrôlé par traitement actif, d'une durée de 40 semaines	Sémaglutide à 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine ou sémaglutide à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine ou dulaglutide à 0,75 mg par voie s.c. une fois par semaine ou dulaglutide à 1,5 mg par voie s.c. une fois par semaine	Metformine	1 201	Moyenne (É.-T.) : 56 (10,6) Intervalle : 22-84	Femmes : 537 (44,8) Hommes : 662 (55,2)
4269 (SUSTAIN 9)	Essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, à double insu, à deux groupes parallèles et contrôlé par placebo, d'une durée de	Sémaglutide à 1 mg par voie s.c. une fois par semaine ou placebo	iSGLT2 avec ou sans metformine ou une sulfonylurée	302	Moyenne (É.-T.) : 57 (9,5) Intervalle : 25-83	Femmes : 126 (41,7) Hommes : 176 (58,3)

N° de l'étude	Conception et durée de l'essai	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
	30 semaines					
4506 (SUSTAIN FORTE)	Essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par traitement actif, d'une durée de 40 semaines	Sémaglutide à 1,0 mg par voie s.c. une fois par semaine + sémaglutide à 1,0 mg par voie s.c. une fois par semaine ou sémaglutide à 1,0 mg par voie s.c. une fois par semaine + placebo à 1,0 mg par voie s.c. une fois par semaine	Metformine avec ou sans une sulfonylurée	959	Moyenne (É.-T.) : 58 (10,0) Intervalle : 27-85	Femmes : 398 (41,4) Hommes : 563 (58,6)

^a Sujets répartis aléatoirement exposés à au moins une dose de sémaglutide. Pour l'essai SUSTAIN 9, ce nombre comprend tous les sujets répartis aléatoirement, y compris un sujet non exposé.

ADO = antidiabétique oral É-T = écart-type

s.c. = sous-cutanée

iSGLT2 = inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

Tableau 7 Résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques portant sur des indications particulières – Innocuité cardiovasculaire

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée de l'essai	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
3744 (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	Sémaglutide 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine + traitement de référence ou Sémaglutide 1 mg par voie s.c. une fois par semaine + traitement de référence ou placebo 0,5 mg par voie s.c. une fois par semaine + traitement de référence ou placebo 1 mg par voie s.c. une fois par semaine + traitement de référence	3297 ^a	Moyenne (É.-T.) : 64,6 (7,4) Tranche : 50 à 89	Femmes : 1 295 (39,3) Hommes : 2 002 (60,7)

^a Tous les sujets répartis aléatoirement.

Résultats des études

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 le sémaglutide à 0,5 mg et un placebo de sitagliptine, le sémaglutide à 1 mg et un placebo de sitagliptine, de la sitagliptine et un placebo de sémaglutide à 0,5 mg ou de la sitagliptine et un placebo de sémaglutide 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/m².

Le traitement par le sémaglutide à 0,5 mg et à 1 mg administré une fois par semaine pendant 56 semaines a entraîné une réduction du taux d'HbA_{1c} statistiquement supérieure à celle obtenue avec la sitagliptine (voir le [Tableau 8](#) et la [Figure 1](#)).

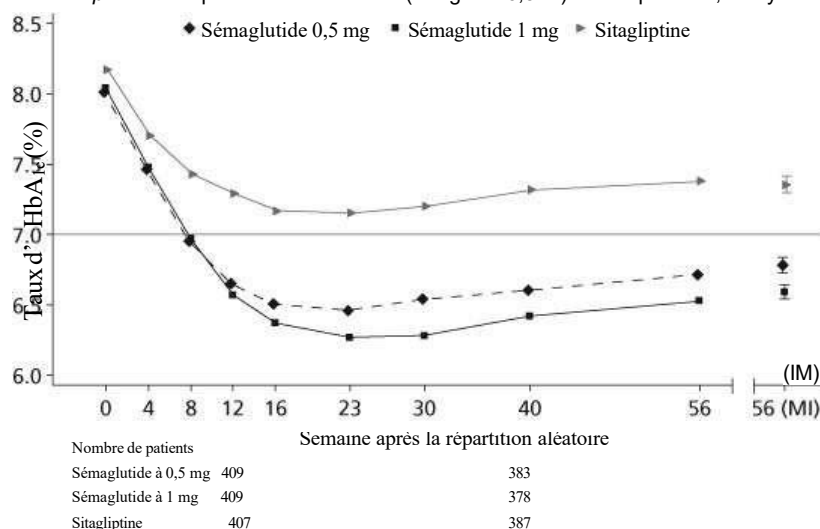
Tableau 8 Résultats à la semaine 56 d'un essai portant sur le sémaglutide en comparaison à la sitagliptine – En association avec de la metformine et/ou une thiazolidinédione

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

^a 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_{1c}) était manquant pour 7 %, 5 % et 6 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le sémaglutide à 0,5 mg à 0,5 mg, le sémaglutide 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.

^b Population en intention de traiter évaluée au moyen d'une analyse de covariance ajustée selon la valeur initiale et le pays.

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



Taux d'HbA_{1c} moyen observé au cours des visites prévues et estimation à la semaine 56 avec erreur-type basée sur l'imputation multiple (IM) des sujets ayant abandonné l'essai qui ont été récupérés.

Figure 1 Taux d'HbA_{1c} 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 sulfonylurée – 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 sulfonylurée (45 %) ou une thiazolidinédione (6 %) ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir le sémaglutide 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 % (n = 197) des patients étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. Au total, 55 % étaient des hommes et l'IMC moyen était de 34 kg/m².

Le traitement par le sémaglutide à 1 mg administré une fois par semaine pendant 56 semaines a entraîné une réduction du taux d'HbA_{1c} statistiquement supérieure à celle obtenue avec l'exénatide à LP à 2 mg administré une fois par semaine (voir le [Tableau 9](#)).

Tableau 9 Résultats à la semaine 56 d'un essai portant sur le sémaglutide 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 sulfonylurée

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

^a 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_{1c}) était manquant pour 9 % et 11 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le sémaglutide 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.

^b Population en intention de traiter évaluée au moyen d'une analyse de covariance ajustée selon la valeur initiale et le pays.

^c 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 sulfonylurée – 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 le sémaglutide à 0,5 mg une fois par semaine, le sémaglutide 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 sulfonylurée (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 % (n = 213) des patients étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. Au total, 53 % étaient des hommes et l'IMC moyen était de 33 kg/m².

Le traitement par le sémaglutide à 0,5 mg et à 1 mg une fois par semaine pendant 30 semaines a entraîné une réduction du taux d'HbA_{1c} statistiquement supérieure à celle obtenue avec l'insuline glargine (voir le [Tableau 10](#)).

Tableau 10 Résultats à la semaine 30 d'un essai portant sur le sémaglutide en comparaison à l'insuline glargine – En association avec un ou deux antidiabétiques oraux : metformine en monothérapie ou metformine jointe à une sulfonylurée

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

^a 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_{1c}) était manquant pour 8 %, 6 % et 6 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le sémaglutide à 0,5 mg, le sémaglutide 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.

^b Population en intention de traiter évaluée au moyen d'une analyse de covariance ajustée selon la valeur initiale, le pays et les facteurs de stratification.

^c 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 le sémaglutide à 0,5 mg une fois par semaine, le sémaglutide 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_{1c} ≤ 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 % (n = 46) des patients étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. Au total, 56 % étaient des hommes et l'IMC moyen était de 32 kg/m².

Le traitement par le sémaglutide à 0,5 mg et à 1 mg a entraîné une réduction du taux d'HbA_{1c} statistiquement supérieure à celle obtenue avec le placebo après 30 semaines (voir le [Tableau 11](#)).

Tableau 11 Résultats à la semaine 30 d'un essai portant sur le sémaglutide en association avec une insuline basale avec ou sans metformine

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

^a 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_{1c}) était manquant pour 7 %, 5 % et 5 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo, le sémaglutide à 0,5 mg et le sémaglutide 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.

^b Population en intention de traiter évaluée au moyen d'une analyse de covariance ajustée selon la valeur initiale, le pays et les facteurs de stratification.

^c Valeur p bilatérale pour la supériorité, analysée de façon hiérarchique.

Le sémaglutide 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 le sémaglutide à 0,5 mg, le dulaglutide à 0,75 mg, le sémaglutide 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 de sémaglutide 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/m². 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 le sémaglutide à 0,5 mg et à 1 mg a entraîné une réduction du taux d'HbA_{1c} statistiquement supérieure à celle obtenue avec le dulaglutide après 40 semaines (voir le [Tableau 12](#)).

Tableau 12 Résultats à la semaine 40 d'un essai portant sur le sémaglutide comparativement au dulaglutide en association avec la metformine

	Sémaglutide à 0,5 mg	Dulaglutide à 0,75 mg	Sémaglutide à 1 mg	Dulaglutide à 1,5 mg
Population en intention de traiter (N)^a	301	299	300	299
Taux d'HbA_{1c} (%)^d				
Moyenne initiale	8,3	8,2	8,2	8,2
Variation entre le début et la semaine 40 ^b	-1,4	-1,1	-1,6	-1,3
Différence p/r au dulaglutide [IC à 95 %] ^b	-0,3 [-0,4; -0,1]	-	-0,3 [-0,5; -0,1]	-
Valeur p ^b	0,0017		0,0004	
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %	65^c	51	73^c	63
GPJ (mmol/L)				
Moyenne initiale	9,8	9,7	9,8	9,6
Variation entre le début et la semaine 40 ^b	-2,0	-2,0	-2,6	-2,0
Poids corporel (kg)				
Moyenne initiale	96,4	95,6	95,5	93,4
Variation entre le début et la semaine 40 ^b	-4,2	-2,1	-5,8	-2,8
Différence p/r au dulaglutide [IC à 95 %] ^b	-2,1 [-3,0; -1,3]	-	-3,1 [-3,9; -2,3]	-

^a 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_{1c}) était manquant pour 8 %, 9 %, 5 % et 6 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le sémaglutide à 0,5 mg, le sémaglutide 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.

^b Population en intention de traiter évaluée au moyen d'une analyse de covariance ajustée selon la valeur initiale et le pays.

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

^d 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.

Le sémaglutide p/r à un placebo en traitement d'appoint à un iSGLT2 avec ou sans metformine ou une sulfonyleurée – SUSTAIN 9

Dans un essai multicentrique, multinational, à répartition aléatoire, à double insu, à deux groupes parallèles et contrôlé par placebo d'une durée de 30 semaines, 302 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir le sémaglutide à 1 mg ou un placebo, tous deux en association avec un iSGLT2. 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 ou une sulfonyleurée. La randomisation a été stratifiée en fonction du traitement de fond antidiabétique au moment de la sélection (sujet utilisant une sulfonyleurée ou n'utilisant pas une sulfonyleurée) et du pays (Japon/autre). L'objectif principal était de comparer l'effet du sémaglutide administré une fois par semaine en association avec un iSGLT2 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 9,7 ans. Race : 69 % de race blanche, 4 % de race noire ou afro-américaine et 24 % de race asiatique. Origine ethnique : 7 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine (n = 22). Au total, 58 % étaient des hommes et le poids corporel moyen et l'IMC moyen étaient de 89,6 kg et de 31,1 kg/m² respectivement dans le groupe recevant le sémaglutide et de 93,8 kg et de 32,7 kg/m² dans le groupe recevant le placebo.

Dans cet essai, 99,7 % des sujets prenaient des inhibiteurs du SGLT2, 71,5 % prenaient la metformine et 12,9 % prenaient une sulfonyleurée. Les inhibiteurs du SGLT2 les plus fréquemment utilisés dans cet essai étaient l'empagliflozine (33,8 %), la dapagliflozine (35,1 %) et la canagliflozine (22,5 %).

Le traitement par le sémaglutide à 1 mg administré une fois par semaine en association avec un iSGLT2 pendant 30 semaines a entraîné une réduction du taux d'HbA_{1c} statistiquement supérieure à celle obtenue avec le placebo en association avec un iSGLT2.

Tableau 13 Le sémaglutide p/r à un placebo en traitement d'appoint à un iSGLT2 avec ou sans metformine ou une sulfonyleurée

	Sémaglutide à 1 mg	Placebo
Population en intention de traiter (N)^a	151	151
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Moyenne initiale	8,0	8,1
Variation entre le début et la semaine 30 ^b	-1,3	-0,2
Différence p/r au placebo ^b [intervalle de confiance à 95 %]	-1,14 [-1,37; -0,92]	
Valeur p ^b	< 0,0001	
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %	70	20
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)		
Moyenne initiale	9,11	8,94
Variation entre le début et la semaine 30 ^b	-1,69	-0,08
Poids corporel (kg)		
Moyenne initiale	89,6	93,8
Variation entre le début et la semaine 30 ^b	-4,1	-1,0

^a La population en intention de traiter comprend tous les patients répartis aléatoirement. À la semaine 30, le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA_{1c}) était manquant pour 5,3 % et 6,6 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le sémaglutide à 1 mg et le placebo, respectivement. Pendant l'essai, 0,7 % et 5,3 % 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.

^b Population en intention de traiter évaluée au moyen d'une analyse de covariance ajustée selon la valeur initiale, la stratification (traitement de fond antidiabétique au moment de la sélection : utilisant une sulfonyleurée ou n'utilisant pas une sulfonyleurée) et la région.

Le sémaglutide à 2,0 mg p/r au sémaglutide à 1,0 mg comme traitement d'appoint à la metformine avec ou sans une sulfonyleurée – SUSTAIN FORTE

Dans le cadre d'un essai à double insu de 40 semaines, 961 patients dont la maladie n'était pas adéquatement maîtrisée avec la metformine avec ou sans une sulfonylurée ont été répartis aléatoirement pour recevoir le sémaglutide à 1 mg une fois par semaine ou le sémaglutide à 2 mg.

L'âge moyen des patients était de 58 ans et la durée moyenne du diabète de type 2 était de 9,5 ans; 88,1 % étaient de race blanche, 4,5 %, de race noire ou afro-américaine et 7,2 %, de race asiatique. Concernant l'origine ethnique, 11,5 % des patients (n = 111) étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. L'IMC moyen était de 34,6 kg/m².

Après 40 semaines, le traitement par le sémaglutide à 2 mg a entraîné une réduction du taux d'HbA_{1c} statistiquement supérieure à celle obtenue avec le sémaglutide à 1 mg.

Tableau 14 Résultats à la semaine 40 d'un essai portant sur le sémaglutide à 2 mg p/r au sémaglutide à 1 mg en association avec la metformine avec ou sans une sulfonylurée

	Sémaglutide à 1 mg	Sémaglutide à 2 mg
Population en intention de traiter (N)^a	481	480
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Moyenne initiale	8,8	8,9
Variation entre le début et la semaine 40 ^b	-1,9	-2,1
Différence p/r à 1 mg ^b [intervalle de confiance à 95 %]		-0,18 [-0,31; -0,04]
Valeur <i>p</i> ^b		0,0098
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %	57,5	67,6
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)		
Moyenne initiale	10,9	10,7
Variation entre le début et la semaine 40 ^b	-3,07	-3,39
Poids corporel (kg)		
Moyenne initiale	98,6	100,1
Variation entre le début et la semaine 40 ^b	-5,6	-6,4

^a La population en intention de traitement comprend tous les patients répartis aléatoirement. À la semaine 40, le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA_{1c}) était manquant pour 5,0 % et 3,1 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le sémaglutide à 2,0 mg et le sémaglutide à 1,0 mg, respectivement. Pendant l'essai, 1,7 % et 4,2 % 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.

^b Population en intention de traiter évaluée au moyen d'une analyse de covariance ajustée selon la valeur initiale, le pays et les facteurs de stratification.

^c Valeur *p* bilatérale pour la supériorité.

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

SUSTAIN 6

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 le sémaglutide 0,5 mg une fois par semaine, le sémaglutide 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 d'augmentation inacceptable du risque cardiovasculaire comparativement au placebo chez les adultes atteints de diabète de type 2. La démonstration était que la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du rapport de risque pour le sémaglutide par rapport au placebo est inférieure à 1,8 lors de la comparaison du temps écoulé avant la première occurrence 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 était de 33 kg/m². 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 étaient atteints 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 le sémaglutide et 146 [8,9 %] avec le placebo). Le rapport de risque estimé des ECIM associés au sémaglutide par rapport au placebo était de 0,74 avec un intervalle de confiance à 95 % (0,58; 0,95). Aucun risque accru d'ECIM n'a été observé avec le sémaglutide.

Dans l'essai SUSTAIN 6, selon sur un test a posteriori de supériorité une fois la non-infériorité démontrée, le traitement par le sémaglutide a montré une réduction statistiquement significative de la fréquence des ECIM. La réduction globale des ECIM était attribuable aux composantes accident vasculaire cérébral non mortel et infarctus du myocarde non mortel.

Les résultats de SUSTAIN 6, y compris la contribution de chaque composante au principal critère d'évaluation combiné, sont présentés à la [Figure 2](#).

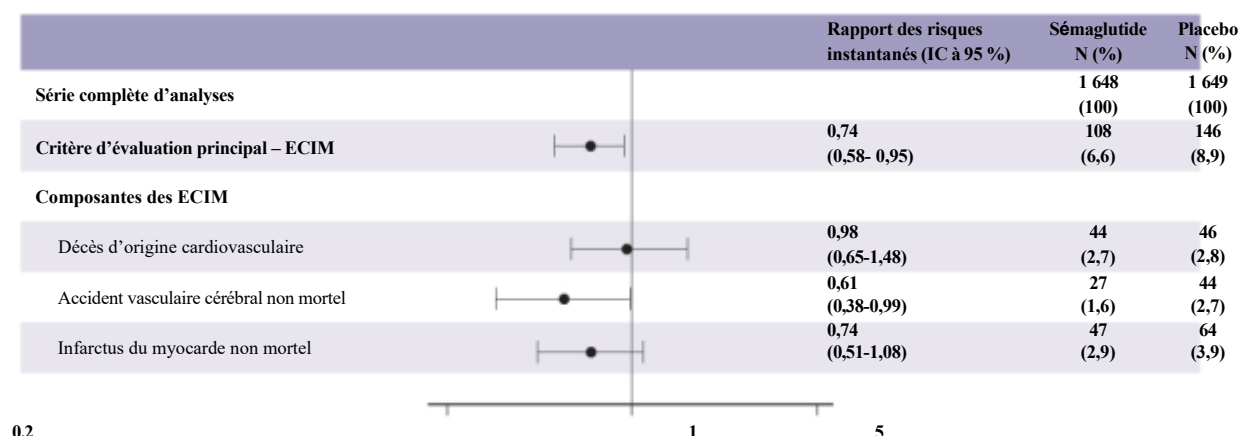


Figure 2 Diagramme arborescent : analyses de chaque événement cardiovasculaire individuel (SUSTAIN 6)**15 Microbiologie**

Sans objet.

16 Toxicologie non clinique**Études pharmacologiques sur l'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 inférieures 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 7 fois l'exposition ($C_{\max}$) à la DMRH. Les essais *in vitro* (canal ionique hERG et fibres de Purkinje isolées de lapin) n'ont révélé aucun effet sur la repolarisation cardiaque.

Toxicologie générale

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 (respectivement 9, 30 et 90 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC chez l'animal). 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 (respectivement, valeur inférieure à l'exposition chez l'humain et 3 et 14 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC). 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 (respectivement, valeur inférieure à l'exposition chez l'humain et 2 et 14 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC). 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.

Carcinogénicité

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 CD-1, des doses sous-cutanées de 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour (respectivement, 2, 9 et 31 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC) ont été administrées aux mâles et des doses de 0,1, 0,3 et 1 mg/kg/jour (respectivement, valeur inférieure à l'exposition chez l'humain et 2 et 9 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC) 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 (respectivement, valeur inférieure, valeur inférieure, valeur inférieure à l'exposition chez l'humain et 3 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC). 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 [7 Mises en garde et précautions, Carcinogénèse et génotoxicité](#)).

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 standard 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.

Toxicologie pour 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 (respectivement, toutes inférieures à l'exposition chez l'humain à la DMRH selon l'ASC) 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'organogenèse, jusqu'au 17^e 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 jaunes (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 rétroœsophagien (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 (respectivement, valeur inférieure, valeur inférieure et valeur égale à l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC) 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 une 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 témoins qui consistaient en des 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 (respectivement, valeur inférieure à l'exposition chez l'humain et 3 et 8 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC) 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 (respectivement, valeur inférieure à l'exposition chez l'humain et 2 et 4 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC) 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.

Toxicité juvénile

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 (respectivement, valeur inférieure à l'exposition chez l'humain et 3 et 12 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH, selon l'ASC) 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.

17 Monographies de référence

1. Monographie d'OZEMPIC® (solution; 0,68 mg/mL, 1,34 mg/mL et 2,68 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 295858, Novo Nordisk Canada Inc. (2026-04-14).

Renseignements destinés aux patient•e•s

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

Pr **ASPEN-SÉMAGLUTIDE** sémaglutide injection

Ces renseignements destinés au patient sont rédigés pour la personne qui prendra **Aspen-Sémaglutide**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces renseignements destinés au patient sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Aspen-Sémaglutide**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Mises en garde et précautions importantes

Risque possible de tumeurs thyroïdiennes, parfois cancéreuses

Lors d'essais effectués sur le médicament dans le cadre d'études de longue durée, le sémaglutide, l'ingrédient actif de Aspen-Sémaglutide, a été administré à des rats et à des souris. Lors de ces études, le sémaglutide a causé l'apparition de tumeurs médullaires de la thyroïde, dont certaines étaient cancéreuses, chez des rats et des souris. On ne sait pas si le sémaglutide causera des tumeurs thyroïdiennes ou un type rare de cancer de la thyroïde appelé cancer médullaire de la thyroïde chez l'humain. N'utilisez pas Aspen-Sémaglutide si vous ou un membre de votre famille avez déjà souffert d'un type de cancer de la thyroïde appelé carcinome médullaire de la thyroïde (CMT), ou si vous êtes atteint d'une affection du système endocrinien appelée adénomatose pluriendocrinienne de type 2.

Pendant la prise de Aspen-Sémaglutide, informez votre médecin si vous présentez une bosse ou une enflure au cou, un enrouement, de la difficulté à avaler ou un essoufflement. Il peut s'agir de symptômes du cancer de la thyroïde. Vous devriez discuter avec votre médecin de toute préoccupation que vous avez au sujet des risques associés à l'utilisation de Aspen-Sémaglutide.

À quoi sert Aspen-Sémaglutide :

- Aspen-Sémaglutide contient du sémaglutide, une substance active utilisée pour abaisser la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adultes atteints de diabète de type 2.
- Aspen-Sémaglutide 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.
- Aspen-Sémaglutide 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 antidiabétiques oraux (comme la metformine, les sulfonylurées ou les inhibiteurs du cotransporteur

sodium-glucose de type 2) ou une insuline.

- Il est important que vous continuiez à suivre tous les conseils de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmière relatif à l'alimentation et au mode de vie pendant que vous prenez Aspen-Sémaglutide.
- Aspen-Sémaglutide ne remplace pas l'insuline. Aspen-Sémaglutide 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.

Comment Aspen-Sémaglutide agit-il :

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

Les ingrédients de Aspen-Sémaglutide sont :

Ingrédient médicinal : sémaglutide.

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

Ingrédients non médicinaux : phosphate disodique dihydraté, phénol, propylèneglycol et eau pour injection.

Aspen-Sémaglutide se présente sous la ou les formes posologiques qui suivent : Aspen-Sémaglutide se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore dans un stylo prérempli.

Aspen-Sémaglutide 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 jetables. 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.

Aspen-Sémaglutide est offert dans une boîte contenant un stylo multidose prérempli jetable permettant d'injecter des doses de 1 mg ainsi que 4 aiguilles jetables. 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.

Ne prenez pas Aspen-Sémaglutide 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 êtes atteint d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Aspen-Sémaglutide, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous-même ou un membre de votre famille êtes atteint ou avez déjà été atteint d'un carcinome médullaire de la thyroïde (CMT), ou d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2

- vous êtes atteint de diabète de type 1;
- vous avez déjà été atteint d'acidocétose diabétique (augmentation de la concentration de cétones dans le sang ou l'urine);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à Aspen-Sémaglutide;
- 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;
- vous prenez des anticoagulants (ex. warfarine/Coumadin).

Autres mises en garde à connaître :

Aliments ou liquides pénétrant dans les poumons pendant une anesthésie ou une sédation

- Certains patients prenant des médicaments comme Aspen-Sémaglutide ont présenté des problèmes pendant qu'ils étaient sous anesthésie générale ou sédation lorsque des aliments ou des liquides présents dans leur estomac sont remontés dans les poumons.

Informez votre professionnel de la santé que vous prenez Aspen-Sémaglutide avant de subir une intervention exigeant une anesthésie générale ou une sédation.

Appareil cardiovasculaire

Aspen-Sémaglutide peut augmenter la fréquence cardiaque et provoquer des modifications appelées « allongement de l'intervalle PR », qui sont détectées par les tracés d'électrocardiogramme (ECG). Une augmentation de la fréquence cardiaque et une accélération du pouls signifient la même chose. Ces modifications du rythme cardiaque sont plus probables en cas de maladie cardiaque ou de prise de certains autres médicaments. Il est important de suivre les conseils de votre médecin concernant la dose de Aspen-Sémaglutide ou les examens spécifiques dont vous pourriez avoir besoin. Consultez la section « *Effets secondaires possibles de l'utilisation Aspen-Sémaglutide* ».

Enfants et adolescents

Aspen-Sémaglutide 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 étudiées chez ce groupe d'âge.

Grossesse et allaitement

Avisez votre médecin si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Aspen-Sémaglutide 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 de Aspen-Sémaglutide, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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 des machines si vous présentez des signes d'hypoglycémie. Consultez la section « *Effets secondaires qui pourraient être associés à Aspen-Sémaglutide* » pour connaître les signes précurseurs d'une hypoglycémie. Vous pourriez éprouver des étourdissements lorsque vous prenez Aspen-Sémaglutide, en particulier si l'on augmente votre dose. Si vous vous sentez étourdi, évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. 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).

Effets sur le système digestif, y compris la déshydratation

Durant le traitement par Aspen-Sémaglutide, 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.

Patients présentant un retard dans l'évacuation de l'estomac (gastroparésie)

Si vous présentez une évacuation lente (retardée) de l'estomac (appelée gastroparésie), l'utilisation de Aspen-Sémaglutide peut entraîner des effets indésirables gastro-intestinaux sévères ou graves. Consultez votre médecin avant d'utiliser Aspen-Sémaglutide.

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 Aspen-Sémaglutide.

Changements soudains à la vision

Si vous remarquez une perte soudaine de vision ou une détérioration rapide de la vue pendant le traitement avec ce médicament, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il pourrait s'agir d'un effet secondaire très rare appelé « neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique » (NOIA-NA). Votre médecin vous orientera vers un ophtalmologue pour un examen oculaire et vous pourriez devoir arrêter le traitement avec ce médicament.

Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)

La prise d'une sulfonylurée ou d'insuline en concomitance avec Aspen-Sémaglutide pourrait accroître le risque d'hypoglycémie. Votre médecin peut vous demander de vérifier votre taux de sucre dans le sang. Cette vérification aidera votre médecin à décider si votre dose de sulfonylurée ou d'insuline doit être modifiée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

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 Aspen-Sémaglutide pourrait accroître le risque d'hypoglycémie. Veuillez consulter la section « *Effets secondaires qui pourraient être associés à Aspen-Sémaglutide* » 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 Aspen-Sémaglutide à votre traitement.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Aspen-Sémaglutide :

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 Aspen-Sémaglutide :

- 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 Aspen-Sémaglutide :

Aspen-Sémaglutide 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 Aspen-Sémaglutide 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 de Aspen-Sémaglutide 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 de Aspen-Sémaglutide sur la boîte.

Au besoin, vous pouvez changer la journée de votre injection hebdomadaire de Aspen-Sémaglutide, pourvu qu'il y ait un intervalle d'au moins 2 jours entre les doses de Aspen-Sémaglutide.

Ne cessez pas d'utiliser Aspen-Sémaglutide 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 Aspen-Sémaglutide, 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.

Votre médecin pourrait augmenter votre dose à 2 mg une fois par semaine, si votre glycémie n'est pas suffisamment maîtrisée avec une dose de 1 mg. Votre médecin vous prescrira un autre médicament s'il estime que vous avez besoin d'une dose hebdomadaire de 2 mg.

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

Surdosage :

Si vous prenez plus de Aspen-Sémaglutide 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 pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sémaglutide injectable, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence 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 de Aspen-Sémaglutide, 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 de Aspen-Sémaglutide, 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.

Effets secondaires qui pourraient être associés à Aspen-Sémaglutide

En prenant Aspen-Sémaglutide, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Aspen-Sémaglutide peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes.

Très courants (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) lorsque Aspen-Sémaglutide 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.

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

- Maux de tête;
- Vomissements;
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) lorsque Aspen-Sémaglutide est administré avec un antidiabétique oral autre qu'une sulfonurée ;
- 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;
- Éructations;
- 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 courants (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);
- Réactions allergiques comme éruptions cutanées, démangeaisons ou urticaire.

Fréquence inconnue

- Occlusion intestinale, y compris iléus : affection dans laquelle l'intestin est incapable d'expulser les aliments et les déchets hors du corps (peut causer une occlusion intestinale, une forme grave de constipation accompagnée d'autres symptômes comme des douleurs à l'estomac, des ballonnements, des vomissements, etc.);
- Ralentissement de la vidange gastrique.

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

Réactions allergiques graves (réactions anaphylactiques, œdème de Quincke). 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, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, de la difficulté à avaler et un rythme cardiaque rapide.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Courant Complications liées à une rétinopathie diabétique – complications d'une maladie oculaire liée au diabète ou de problèmes oculaires diabétiques		√	
Peu courant Pancréatite (douleur grave et persistante dans la région de l'estomac pouvant être un signe d'inflammation du pancréas)		√	√
Hypoglycémie grave* (faible taux de sucre dans le sang) : sensation de confusion, spasmes et évanouissement		√	√
Rare Symptômes d'une réaction allergique grave (réaction anaphylactique, œdème de Quincke) : difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, difficulté à avaler et rythme cardiaque rapide		√	√
Très rare Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (perte soudaine de la vision, parfois indolore, due à un gonflement des nerfs oculaires) : vision floue ou trouble, maux de tête		√	√

* Le risque d'hypoglycémie grave peut être plus élevé lorsque vous prenez également d'autres médicaments contre le diabète.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave suffisamment pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé de l'une des façons suivantes :

- En visitant le site Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez ce médicament hors de la portée et de la vue 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 le médicament au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne le congelez pas. Gardez-le loin de l'élément réfrigérant.

Durant l'utilisation :

- Vous pouvez garder le stylo pendant 8 semaines lorsqu'il est conservé à la température ambiante entre 15 et 30 °C ou au réfrigérateur entre 2 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 d'égout 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 de Aspen-Sémaglutide, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Consulter la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) sur le site Web du fabricant (www.aspenpharma.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-330-1213.

Ce feuillet a été préparé par Aspen Pharmacare Canada Inc.

Date d'approbation: 2026-07-17

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par le Groupe de

sociétés Aspen

Droits d'auteur 2026 du Groupe de sociétés Aspen et ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Unifine® et Pentips® sont des marques déposées de Owen Mumford Ltée. Toutes les marques de commerce appartiennent aux sociétés mentionnées.

Directives d'utilisation de la solution injectable Aspen-Sémaglutide dans un stylo prérempli.

Veillez lire attentivement les directives suivantes avant d'utiliser votre stylo prérempli Aspen-Sémaglutide.

Discutez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de la façon de bien injecter Aspen-Sémaglutide.

Commencez par vérifier le stylo pour **vous assurer qu'il contient une dose de 0,25 ou de 0,5 mg de Aspen-Sémaglutide**, 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 le stylo, ne l'utilisez pas sans aide. Demandez l'aide d'une personne ayant une bonne vue qui est formée pour utiliser le stylo prérempli Aspen-Sémaglutide.

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.

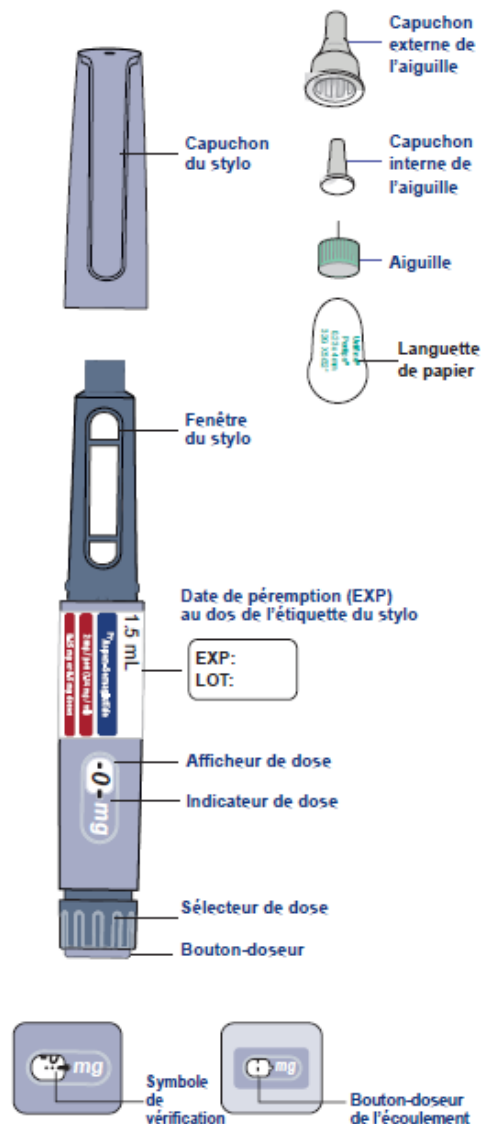
Un stylo inutilisé contient :

- 4 doses de 0,25 mg (dose initiale) et 2 doses de 0,5 mg
- **ou** 4 doses de 0,5 mg.

Il est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables Unifine® Pentips de 4 mm, calibre 32 (0,23 mm).

L'emballage contient des aiguilles jetables.

Stylo prérempli Aspen-Sémaglutide et aiguille (exemple)

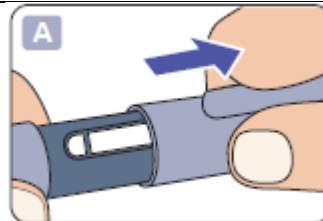


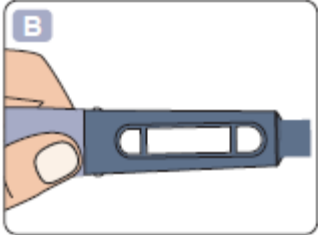
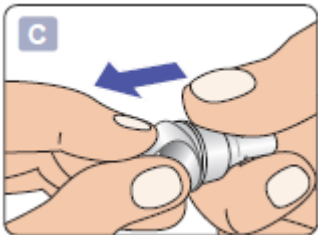
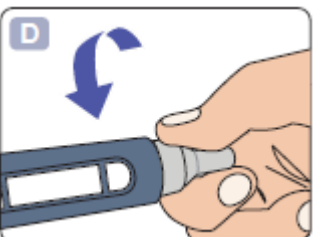
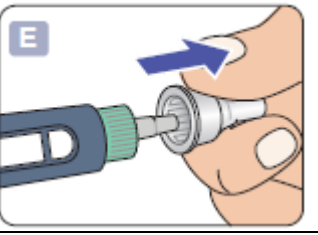
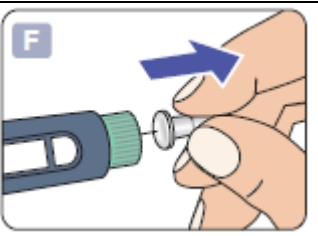
Remarque importante

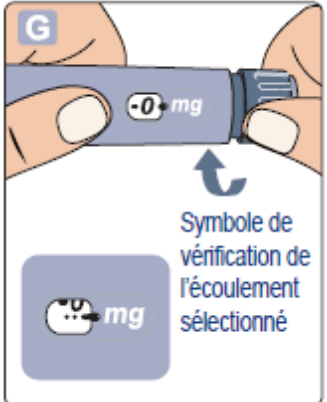
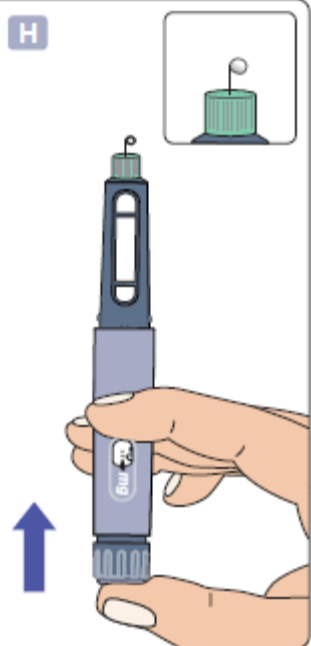
Prêtez une attention toute particulière à ces remarques, car elles sont importantes pour utiliser le stylo sans risque.

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 ou de 0,5 mg de Aspen-Sémaglutide. 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.**

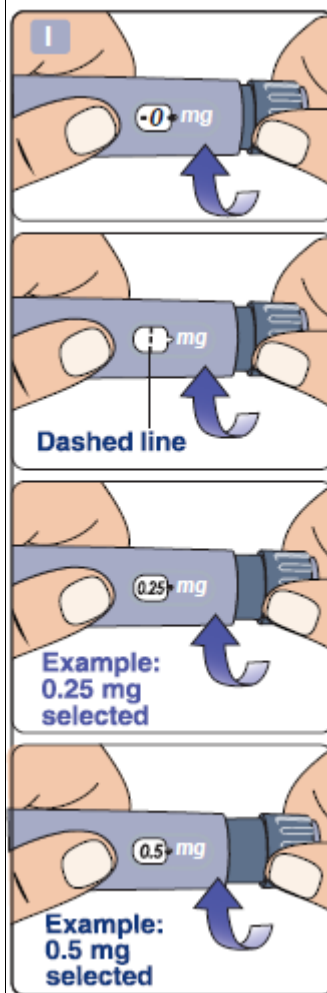


Assurez-vous que la solution contenue dans votre stylo est limpide et incolore. Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si la solution est trouble ou colorée, n'utilisez pas le stylo.	
Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier. Si la languette de papier n'est pas intacte, n'utilisez pas l'aiguille, car la stérilité n'est pas garantie.	
Assurez-vous de bien fixer l'aiguille. - Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. - Tournez-la pour la fixer solidement.	
L'aiguille est recouverte par deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons. Si vous oubliez de retirer les deux capuchons, la solution ne sera pas injectée. Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard. Vous en aurez besoin après l'injection pour enlever l'aiguille du stylo sans danger.	
Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille. 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 si vous utilisez un stylo neuf pour la première fois. Attendez d'être sur le point de faire l'injection avant de fixer une aiguille neuve au stylo.	
⚠ Utilisez une aiguille neuve à chaque injection afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection ou une dose inexacte.	
⚠ N'utilisez jamais une aiguille courbée ou endommagée.	
2. Vérification de l'écoulement de chaque stylo neuf	
- Si vous avez déjà utilisé votre stylo, passez à la section 3 : « Sélection de la dose ». Vérifiez uniquement l'écoulement avant la première injection de chaque stylo neuf. - Tournez le sélecteur de dose jusqu'au symbole de vérification de l'écoulement (), juste après « 0 ». Assurez-vous que le symbole de vérification de l'écoulement est aligné sur l'indicateur.	

	 G Symbole de vérification de l'écoulement sélectionné
• 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.	 H
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 de chaque stylo neuf » 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 de chaque stylo neuf » encore une fois. Mettez ce stylo au rebut et utilisez-en un neuf si aucune goutte de solution n'apparaît.	
⚠ 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 médicament 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 de Aspen-Sémaglutide.	
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. Remarque : Le sélecteur de dose se déploie en fonction de la dose sélectionnée.



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

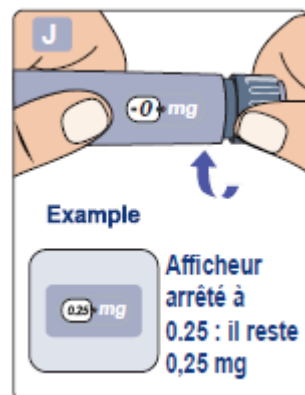
Vous pouvez sélectionner jusqu'à 0,5 mg par dose. S'il reste moins de 0,5 mg dans le stylo, l'afficheur s'arrêtera avant que « 0.5 » n'apparaisse.

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.

Combien il reste de solution

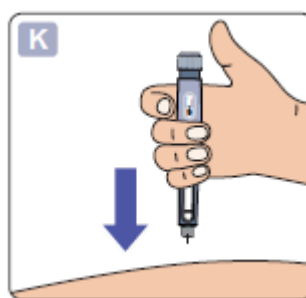
- **Pour voir combien il reste de solution**, utilisez l'afficheur de dose : tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que **l'afficheur s'arrête**.
S'il montre « 0.5 », il reste **au moins 0,5 mg** dans le stylo.
Si **l'afficheur s'arrête avant de montrer « 0.5 »**, c'est qu'il ne reste pas assez de solution pour une pleine dose de 0,5 mg.



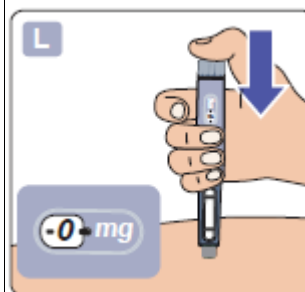
⚠ S'il ne reste pas suffisamment de solution dans votre stylo pour administrer une dose complète, ne l'utilisez pas. Utilisez un stylo Aspen-Sémaglutide neuf.

4. Injection de la dose

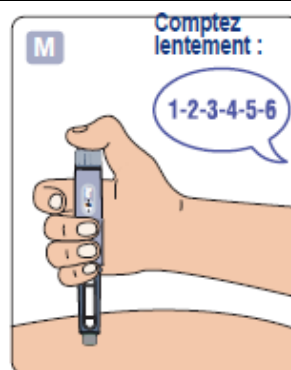
- **Insérez l'aiguille dans votre peau** comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a montré.
- **Assurez-vous que l'afficheur de dose est visible.** Ne le couvrez pas avec vos doigts, car un tel contact pourrait interrompre l'injection.



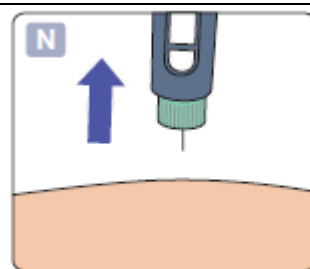
- **Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ».** Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur.
Le bouton-doseur rentrera dans le corps principal et l'injection de la dose sera terminée lorsque le bouton-doseur ne bougera plus. Un clic audible sera émis tout au long de l'injection et s'arrêtera une fois l'injection terminée.



- **Continuez d'appuyer sur le bouton-doseur tout en gardant l'aiguille dans la peau. Comptez lentement jusqu'à 6 en maintenant le bouton-doseur enfoncé.**
- 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. Vous devrez alors communiquer avec votre médecin ou votre infirmière.



- **Retirez l'aiguille de la peau. Vous pouvez maintenant relâcher le bouton-doseur.** Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement.



Après l'injection, vous verrez peut-être une goutte de solution à la pointe de l'aiguille. Une telle situation est normale 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 montre « 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 la section 5 « Après l'injection » et répétez toutes les étapes à partir de la section 1 « Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve ». Assurez-vous de sélectionner toute la dose dont vous avez besoin.

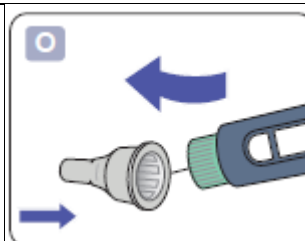
Ne touchez jamais à l'afficheur pendant l'injection, car un tel contact peut interrompre l'injection.

5. Après l'injection

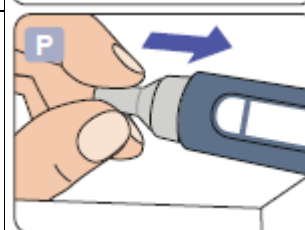
Jetez toujours l'aiguille après chaque injection par souci de commodité et pour éviter une obstruction de l'aiguille. Si l'aiguille est obstruée, aucun médicament ne sera injecté.

Dévissez l'aiguille et mettez-la au rebut de façon sécuritaire, **en suivant les directives fournies par votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales.**

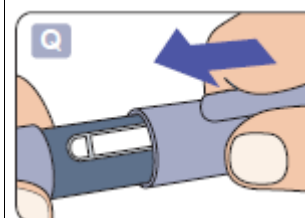
- **Guidez la pointe de l'aiguille dans son capuchon externe** sur une surface plane sans toucher à l'aiguille ni au capuchon.



- 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 toujours 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, en suivant les directives fournies par votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales.

 **N'essayez jamais de remettre le capuchon interne sur l'aiguille**, 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.

Utilisez le tableau situé à l'intérieur du rabat de la boîte pour noter le nombre d'injections que vous avez reçues et le moment auquel vous les avez reçues.

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 Aspen-Sémaglutide 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 Aspen-Sémaglutide 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.** Il peut être nettoyé 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 Aspen-Sémaglutide dans un stylo prérempli

Doses de 1 mg

Veillez lire attentivement les directives

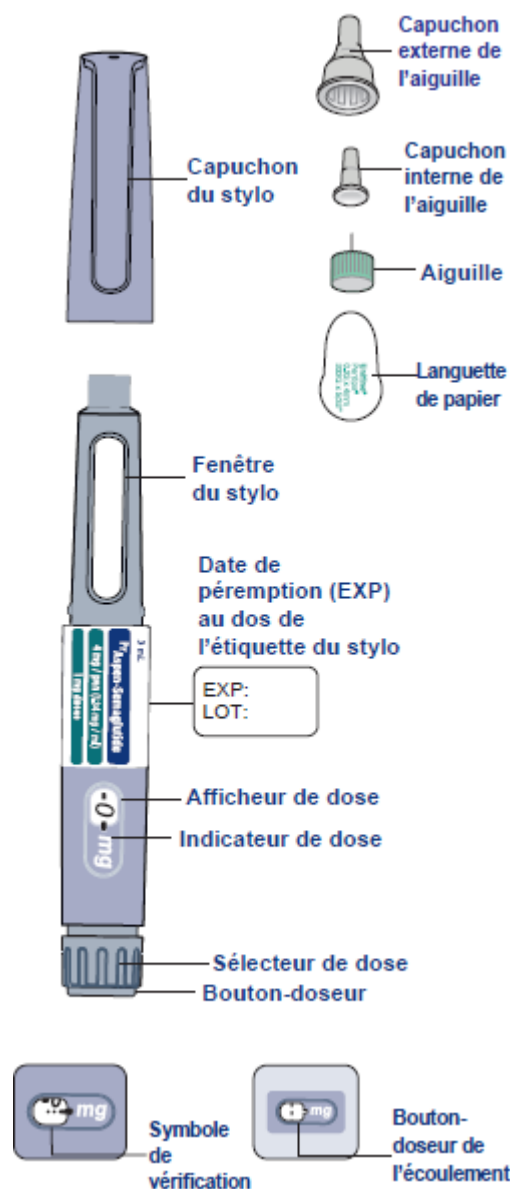
suivantes avant d'utiliser votre stylo prérempli Aspen-Sémaglutide. Discutez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de la façon de bien injecter Aspen-Sémaglutide.

Commencez par vérifier le stylo pour **vous assurer qu'il contient une dose de 1 mg de Aspen-Sémaglutide**, 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 le stylo, ne l'utilisez pas sans aide. Demandez l'aide d'une personne ayant une bonne vue qui est formée pour utiliser le stylo prérempli Aspen-Sémaglutide. 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 Unifine® Pentips de calibre 32 d'une longueur de 4 mm.

L'emballage contient des aiguilles jetables.

Stylo prérempli Aspen-Sémaglutide et aiguille (exemple)

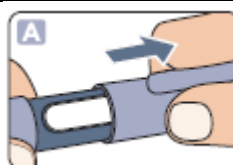


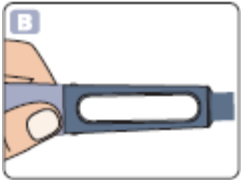
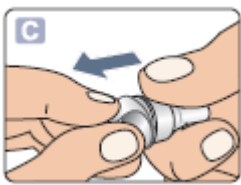
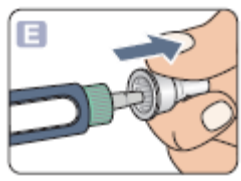
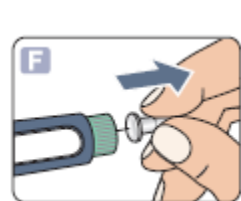
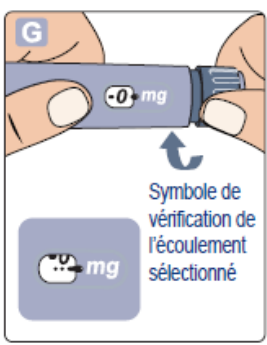
Remarque importante

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

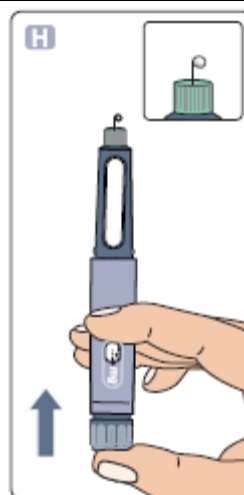
1. Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve

- **Vérifiez le nom et l'étiquette de couleur** de votre stylo pour vous assurer qu'il contient une dose de 1 mg de Aspen-Sémaglutide. 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.**



Assurez-vous que la solution contenue dans votre stylo est limpide et incolore. Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si la solution est trouble ou colorée, n'utilisez pas le stylo.	
Prenez une aiguille neuve et enlevez la languette de papier. Si la languette de papier n'est pas intacte, n'utilisez pas l'aiguille, car la stérilité n'est pas garantie.	
Assurez-vous de bien fixer l'aiguille. - Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. - Tournez-la pour la fixer solidement.	
L'aiguille est recouverte par deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons. Si vous oubliez de retirer les deux capuchons, la solution ne sera pas injectée. Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard. Vous en aurez besoin après l'injection pour enlever l'aiguille du stylo sans danger.	
Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille. 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 si vous utilisez un stylo neuf pour la première fois. Attendez d'être sur le point de faire l'injection avant de fixer une aiguille neuve au stylo.	
⚠ Utilisez une aiguille neuve à chaque injection afin d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection ou une dose inexacte.	
⚠ N'utilisez jamais une aiguille courbée ou endommagée.	
2. Vérification de l'écoulement de chaque stylo neuf	
- Si vous avez déjà utilisé votre stylo, passez à la section 3 : « Sélection de la dose ». Vérifiez uniquement l'écoulement avant la première injection de chaque stylo neuf. - Tournez le sélecteur de dose jusqu'au symbole de vérification de l'écoulement (), juste après « 0 ». Assurez-vous que le symbole de vérification de l'écoulement est aligné sur l'indicateur.	

- 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.



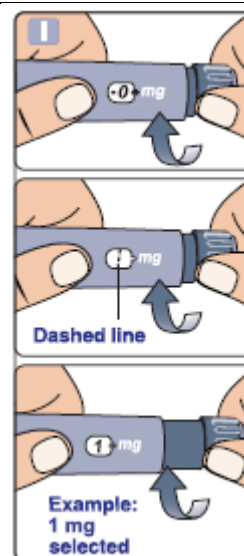
Il est possible qu'une petite goutte reste à la pointe de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.
Si aucune goutte n'apparaît, répétez les étapes de la section 2 « Vérification de l'écoulement de chaque stylo neuf » un maximum de 6 fois. Si aucune goutte n'apparaît, changez l'aiguille et répétez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

Mettez ce stylo au rebut et utilisez-en un neuf si aucune goutte n'apparaît.

- ⚠ 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** médicament 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 de Aspen-Sémaglutide.

3. Sélection de la dose

- **Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner 1 mg.**
- Continuez à tourner le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur s'arrête et indique 1 mg.



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. 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.

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

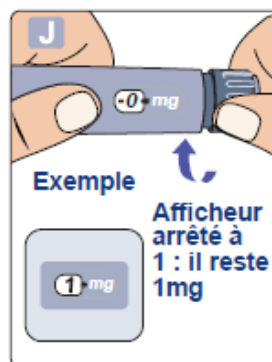
Ne comptez pas les clics du stylo.

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

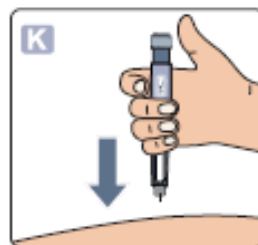
- **Pour voir combien il reste de solution**, utilisez l'afficheur de dose : tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que **l'afficheur s'arrête**. S'il montre « 1 », il reste **au moins 1 mg** dans le stylo. Si **l'afficheur s'arrête avant de montrer « 1 »**, c'est qu'il ne reste pas assez de solution pour une pleine dose de 1 mg.



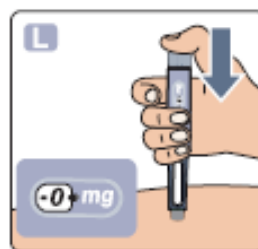
S'il ne reste pas suffisamment de solution dans votre stylo pour administrer une dose complète, ne l'utilisez pas. Utilisez un stylo Aspen-Sémaglutide neuf.

4. Injection de la dose

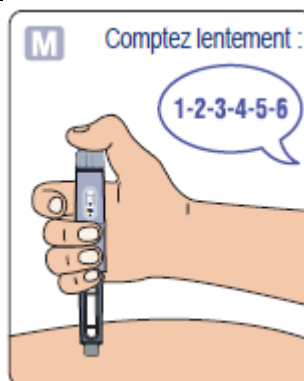
- **Insérez l'aiguille dans votre peau** comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a montré.
- **Assurez-vous que l'afficheur de dose est visible.** Ne le couvrez pas avec vos doigts, car un tel contact pourrait interrompre l'injection.



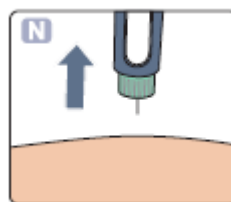
- **Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ».** Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur. Le bouton-doseur rentrera dans le corps principal et l'injection de la dose sera terminée lorsque le bouton-doseur ne bougera plus. Un clic audible sera émis tout au long de l'injection et s'arrêtera une fois l'injection terminée.



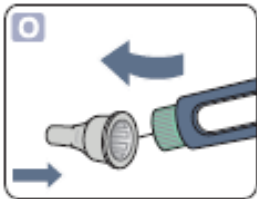
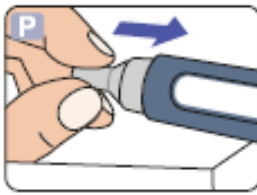
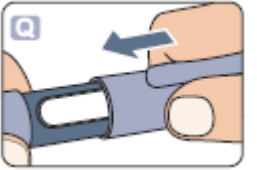
- **Continuez d'appuyer sur le bouton-doseur tout en gardant l'aiguille dans la peau. Comptez lentement jusqu'à 6.**
- Si l'aiguille est enlevée plus tôt, vous verrez peut-être un jet de solution sortir de l'aiguille. Si tel est le cas, vous n'avez pas injecté toute votre dose. Vous devrez alors communiquer avec votre médecin ou votre infirmière.



- **Retirez l'aiguille de la peau. Vous pouvez maintenant relâcher le bouton-doseur.** Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement.



Après l'injection, vous verrez peut-être une goutte de solution à la pointe de l'aiguille. Une telle situation est normale 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 montre « 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 la section 5 « Après l'injection » et répétez toutes les étapes à partir de la section 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 un tel contact peut interrompre l'injection.	
5. Après l'injection	
Jetez toujours 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. Dévissez l'aiguille et mettez-la au rebut de façon sécuritaire, en suivant les directives fournies par votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales.	
• 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, en suivant les directives fournies par votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales.	
⚠ N'essayez jamais de remettre le capuchon interne sur l'aiguille, 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. • Utilisez le tableau situé à l'intérieur du rabat de la boîte pour noter le nombre d'injections que vous avez reçues et le moment auquel vous les avez reçues.	
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 Aspen-Sémaglutide 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 Aspen-Sémaglutide 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.** Il peut être nettoyé 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.