

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 RYBELSUS®

comprimés de sémaglutide

comprimés de 3 mg, 7 mg et 14 mg
Code ATC : A10BJ06

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

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

Date d'approbation initiale :
2020-03-30

Numéro de contrôle de la présentation : 279137

Date de révision :
15 février 2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : 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 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	15
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	15
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	16
9.3	Interactions médicament-comportement.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		22
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	22
14.1	Conception des essais et caractéristiques démographiques des études	22
14.2	Résultats des études	24
15	MICROBIOLOGIE	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RYBELSUS[®] est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à un programme d'exercice afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 :

- en monothérapie lorsque la metformine est jugée inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications;
- en association avec d'autres produits médicinaux pour le traitement du diabète (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) pour connaître les populations de patients et les associations médicamenteuses testées).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Rybelsus[®] n'ont pas été étudiées chez les enfants. L'utilisation de Rybelsus[®] n'est pas indiquée chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées d'une analyse de l'ensemble des études cliniques de phase III laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique (n = 1 229) n'était associée à aucune différence significative en matière d'innocuité ou d'efficacité, mais qu'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut être écartée. L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de ≥ 75 ans est limitée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Populations particulières, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

Rybelsus[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir le tableau Formes posologiques, concentrations, composition et emballage. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Immunitaire, *Hypersensibilité*.

Rybelsus[®] 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](#), Cancérogenèse et mutagenèse, *Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde*.

Rybelsus[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [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.
- Rybelsus[®] 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. 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](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Ne pas prendre plus d'un comprimé Rybelsus[®] par jour. Ne pas prendre deux comprimés ou plus de Rybelsus[®] pour obtenir une dose plus élevée.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose de départ de Rybelsus[®] est de 3 mg administrée une fois par jour. Après 30 jours, la dose doit être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg administrée une fois par jour. Si la glycémie n'est pas encore maîtrisée après au moins 30 jours de traitement à la dose de 7 mg, la dose peut être augmentée pour atteindre une dose d'entretien de 14 mg administrée une fois par jour. Ce schéma est conçu pour atténuer les symptômes gastro-intestinaux pendant la phase d'augmentation progressive de la dose.

L'innocuité et l'efficacité de Rybelsus[®] chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées (voir [1.1 Enfants](#)).

Aucun ajustement posologique de Rybelsus[®] n'est recommandé en fonction de l'âge, du sexe, de la race ou de l'origine ethnique, ou en présence d'une maladie gastro-intestinale supérieure ou d'insuffisance hépatique ou rénale.

4.4 Administration

Rybelsus[®] doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas, la première boisson ou tout autre médicament oral de la journée. Le fait d'attendre moins de 30 minutes est susceptible de diminuer la quantité de sémaglutide absorbée.

Rybelsus® doit être pris avec un demi-verre d'eau tout au plus, soit l'équivalent de 120 mL. Un plus grand volume d'eau est susceptible de diminuer la quantité de sémaglutide absorbée. Rybelsus® doit être avalé en entier. Ne pas fendre, écraser ou mâcher le comprimé.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, celle-ci doit être omise et la dose suivante doit être prise le lendemain.

5 SURDOSAGE

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

Des essais cliniques ont étudié l'administration de doses répétées de Rybelsus® allant jusqu'à 40 mg. Une surdose de sémaglutide peut être associée à des troubles gastro-intestinaux (p. ex. des nausées). Tous les patients des études cliniques ayant signalé un surdosage de sémaglutide se sont rétablis sans complications. On doit s'assurer d'informer les patients qu'il ne faut administrer qu'un seul comprimé Rybelsus® par jour.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdose de Rybelsus®. 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 Rybelsus® (environ 1 semaine).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé/ 3 mg, 7 mg, 14 mg	Stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone K 90 et salcaprozate de sodium (SNAC)

Chaque comprimé Rybelsus® contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de sémaglutide. Chaque comprimé contient également 300 mg de SNAC, un activateur de l'absorption du sémaglutide.

Les caractéristiques physiques des comprimés et de leur emballage sont les suivantes :

- Les comprimés de 3 mg sont blancs à jaune pâle, de forme ovale et portent le chiffre « 3 » d'un côté et l'inscription « novo » de l'autre. Ils sont présentés dans une boîte de couleur verte renfermant des plaquettes alvéolées en aluminium/aluminium de 30, 60 ou 90 comprimés.
- Les comprimés de 7 mg sont blancs à jaune pâle, de forme ovale et portent le chiffre « 7 » d'un côté et l'inscription « novo » de l'autre. Ils sont présentés dans une boîte de couleur rouge renfermant des plaquettes alvéolées en aluminium/aluminium de 30, 60 ou 90 comprimés.
- Les comprimés de 14 mg sont blancs à jaune pâle, de forme ovale et portent le chiffre « 14 » d'un côté et l'inscription « novo » de l'autre. Ils sont présentés dans une boîte de

couleur bleue renfermant des plaquettes alvéolées en aluminium/aluminium de 30, 60 ou 90 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Rybelsus® ne doit pas être administré aux patients atteints de diabète de type 1 ni être utilisé dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

Cancérogenèse et mutagenèse

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

Le sémaglutide a entraîné une augmentation de la fréquence des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes) de façon proportionnelle à la durée du traitement chez des souris et des rats, après des expositions plasmatiques à vie cliniquement pertinentes (voir [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.

Des cas de carcinomes médullaires de la thyroïde ont été observés chez les patients traités par des agonistes du récepteur du GLP-1 dans le cadre d'essais cliniques et depuis la commercialisation du produit. Les données sont insuffisantes pour permettre d'établir ou d'exclure un lien de causalité entre les carcinomes médullaires de la thyroïde et l'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 chez l'humain.

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 Rybelsus® soit incertaine, on doit orienter ces patients vers un endocrinologue qui procèdera à des évaluations plus approfondies en présence de taux sériques de calcitonine élevés.

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 (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).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dans de rares cas, Rybelsus® peut causer une hypoglycémie, ce qui peut nuire à la capacité d'une personne à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Lorsque Rybelsus® est administré en concomitance avec une sulfonylurée ou de l'insuline, on doit aviser les patients de prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent 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.

Endocrinien/métabolisme

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

Les patients traités par le sémaglutide en association avec un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. des sulfonylurées) ou de l'insuline peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être réduit en diminuant la dose du sécrétagogue ou de l'insuline lors de l'instauration du traitement par Rybelsus®.

Gastro-intestinal

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

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, des événements gastro-intestinaux légers à modérés sont survenus plus fréquemment chez les patients recevant Rybelsus® que chez ceux recevant le placebo, et comprenaient les nausées, la diarrhée et les vomissements (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Des événements indésirables gastro-intestinaux peuvent être signalés avec des étourdissements.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction pancréatique

Des cas de pancréatite aiguë ont été observés durant l'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1. Dans le cadre d'essais portant sur la maîtrise de la glycémie, la pancréatite a été signalée comme un événement indésirable grave chez 6 patients traités par Rybelsus® (0,1 cas par 100 patients-années) et chez 1 patient recevant un traitement de comparaison (< 0,1 cas par 100 patients-années).

Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë. Après l'instauration du traitement par Rybelsus®, il faut observer soigneusement les patients à la recherche de signes et de symptômes de pancréatite (y compris les douleurs abdominales intenses persistantes, parfois irradiant vers le dos et pouvant ou non être accompagnées de vomissements). Le traitement par Rybelsus® doit être interrompu si on soupçonne une pancréatite et une prise en charge appropriée doit être instaurée; si la pancréatite est confirmée, le traitement par Rybelsus® ne doit pas être repris.

L'expérience clinique est limitée en ce qui concerne le profil d'innocuité de Rybelsus® chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave.

Maladie aiguë de la vésicule biliaire

Des troubles aigus de la vésicule biliaire, tels qu'une cholélithiase ou une cholécystite, ont été signalés dans le cadre d'essais portant sur des agonistes du récepteur du GLP-1 et depuis la commercialisation des produits (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si l'on soupçonne une

cholélithiase ou une cholécystite, il convient d'examiner la vésicule biliaire et d'effectuer un suivi clinique approprié.

Immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves (p. ex., anaphylaxie, œdème de Quincke) peuvent se produire pendant le traitement par un agoniste du récepteur du GLP-1, y compris Rybelsus®. En cas de réaction d'hypersensibilité, le patient doit interrompre le traitement par Rybelsus® et consulter immédiatement un professionnel de la santé. Il ne faut pas utiliser Rybelsus® chez des patients ayant présenté antérieurement une hypersensibilité au médicament. On doit faire preuve de prudence chez les patients ayant déjà présenté un œdème de Quincke ou une anaphylaxie avec un autre agoniste du récepteur du GLP-1, puisqu'on ignore si ces patients seront prédisposés à l'anaphylaxie avec Rybelsus® (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Il n'est pas nécessaire d'effectuer une autosurveillance régulière de la glycémie pour ajuster la dose de Rybelsus®. En revanche, au moment de l'instauration du traitement par Rybelsus® en association avec une sulfonylurée ou de l'insuline, il peut être nécessaire de diminuer la dose de la sulfonylurée ou d'insuline afin de 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.

Ophtalmologique

Rétinopathie diabétique

Dans une analyse des données de l'ensemble des essais portant sur la maîtrise de la glycémie avec Rybelsus®, les patients ont signalé des effets indésirables liés à une rétinopathie diabétique durant l'essai (4,2 % avec Rybelsus® et 3,8 % avec le comparateur).

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 diminue le risque de rétinopathie diabétique. Il faut surveiller les patients ayant des antécédents de rétinopathie diabétique afin de détecter toute aggravation et d'administrer un traitement conformément aux lignes directrices cliniques.

Rénal

Insuffisance rénale et déshydratation

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.

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.

L'innocuité et l'efficacité de Rybelsus[®] ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique de 26 semaines incluant des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²) et aucune différence globale n'a été observée sur le plan de l'innocuité.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

On ignore l'effet du sémaglutide sur la fertilité chez les humains. Chez les rats femelles, une augmentation de la longueur du cycle œstral et une légère réduction du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une perte de poids corporel maternel après l'administration de sémaglutide par voie sous-cutanée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des essais cliniques était très limité et il n'existe aucune étude appropriée et bien contrôlée sur Rybelsus[®] menée chez les femmes enceintes. Par conséquent, Rybelsus[®] 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 Rybelsus[®] doit être interrompu. Le traitement par Rybelsus[®] doit être interrompu au moins deux mois avant une grossesse planifiée en raison de la longue demi-vie du sémaglutide (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

L'utilisation de Rybelsus[®] pendant la grossesse peut nuire au fœtus d'après les études chez l'animal. Des études chez l'animal portant sur le sémaglutide administré par voie sous-cutanée ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et le développement à des expositions inférieures à celles observées chez l'humain. Les effets indésirables sur le développement comprenaient des malformations fœtales chez les rats, les lapins et les singes, et des pertes prénatales et postnatales chez les singes. De plus, on a montré que le SNAC provoque une fœtotoxicité chez les rats (augmentation du nombre de rates avec des petits mort-nés) à une dose administrée à la mère de 1 000 mg/kg/jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Comme le sémaglutide et le SNAC ont tous deux démontré qu'ils causaient une toxicité sur le développement chez les animaux, l'exposition au Rybelsus[®] pendant la grossesse entraîne un risque possible d'effet indésirable additif sur le développement.

7.1.2 Allaitement

On ne recommande pas l'allaitement pendant le traitement par Rybelsus[®], car un risque pour le nourrisson qui allaite ne peut pas être exclu. Aucune donnée sur la présence de sémaglutide et de SNAC dans le lait maternel, sur les effets sur le nourrisson allaité ou sur les effets sur la production du lait maternel n'existe à ce jour. Cependant, on a montré que le sémaglutide était présent dans le lait de rates allaitantes. On a également observé la présence de SNAC et/ou de ses métabolites en fortes concentrations dans le lait des rates allaitantes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Rybelsus® n'ont pas été étudiées chez les enfants. L'utilisation de Rybelsus® n'est pas indiquée chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au cours de l'ensemble des essais contrôlés portant sur la maîtrise de la glycémie, 1 229 (29,9 %) patients traités par Rybelsus® avaient au moins 65 ans et 199 patients traités par Rybelsus® (4,8 %) avaient 75 ans ou plus. Dans PIONEER 6, essai portant sur les effets cardiovasculaires, 891 (56,0 %) patients traités par Rybelsus® avaient 65 ans ou plus et 200 des patients traités par Rybelsus® (12,6 %) avaient 75 ans ou plus.

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation du produit chez des patients atteints de diabète de type 2 étaient les troubles gastro-intestinaux (y compris les nausées, la diarrhée et les vomissements). En général, ces effets étaient d'intensité légère ou modérée, bien que certains effets indésirables graves aient été signalés depuis la commercialisation du produit. Un plus grand nombre de patients prenant Rybelsus® ont présenté des effets indésirables graves ou sérieux et/ou ont interrompu le traitement en raison de troubles gastro-intestinaux par rapport aux patients prenant des médicaments comparateurs.

Les effets indésirables graves suivants sont décrits plus bas ou dans une autre section de la monographie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde;
- pancréatite;
- rétinopathie diabétique;
- hypoglycémie lors de l'utilisation concomitante d'insuline ou de sulfonyles;
- insuffisance rénale;
- hypersensibilité;
- iléus.

8.2 Effets indésirables observés dans les 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans le cadre de dix essais de phase IIIa, 5 707 patients ont été exposés à Rybelsus® administré en monothérapie ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. La durée du traitement variait de 26 à 78 semaines.

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 et de courte durée.

Ensemble des essais contrôlés par placebo

Les données du [Tableau 2](#) sont tirées de deux essais contrôlés par placebo (un essai sur la monothérapie [PIONEER 1] et un essai sur l'association avec l'insuline [PIONEER 8]) menés chez des patients atteints de diabète de type 2 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Ces données rendent compte de l'exposition de 1 071 patients à Rybelsus®; la durée moyenne de l'exposition à Rybelsus® pouvait aller jusqu'à 41,8 semaines. Dans l'ensemble des groupes recevant le traitement, l'âge moyen des patients était de 58 ans; 3,9 % étaient âgés de 75 ans ou plus et 52 % étaient des hommes. Dans ces essais, 63 % des patients étaient de race blanche, 6 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 27 % étaient d'origine asiatique; 19 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine. Au départ, les patients traités souffraient de diabète de type 2 depuis 9,4 ans, en moyenne, et présentaient un taux d'HbA_{1c} moyen de 8,1 %. Au début de l'étude, 20,1 % de la population a signalé une rétinopathie. La fonction rénale initiale était normale (DFGe \geq 90 mL/min/1,73 m²) chez 66,2 % des patients traités, légèrement déficiente (DFGe de 60 à 90 mL/min/1,73 m²) chez 32,4 % des patients et modérément déficiente (DFGe de 30 à 60 mL/min/1,73 m²) chez 1,4 % des patients.

Ensemble des essais contrôlés par témoin actif et par placebo

Dans l'ensemble des neuf essais de phase IIIa, 4 116 patients ont été exposés à Rybelsus®, avec une durée moyenne d'exposition à Rybelsus® de 55,5 semaines. L'âge moyen des patients était de 58 ans; 5,0 % étaient âgés de 75 ans ou plus et 55 % étaient des hommes. Dans ces essais, 65 % des patients étaient de race blanche, 6 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 24 % étaient d'origine asiatique; 15 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine. Au départ, les patients traités souffraient de diabète de type 2 depuis 8,8 ans en moyenne et présentaient un taux d'HbA_{1c} moyen de 8,2 %. Au début de l'étude, 16,6 % de la population a signalé une rétinopathie. La fonction rénale initiale était normale (DFGe \geq 90 mL/min/1,73 m²) chez 65,9 % des patients traités, légèrement déficiente (DFGe de 60 à 90 mL/min/1,73 m²) chez 28,5 % des patients et modérément déficiente (DFGe de 30 à 60 mL/min/1,73 m²) chez 5,4 % des patients.

Effets indésirables fréquents

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables fréquents, à l'exclusion de l'hypoglycémie, associés à l'utilisation de Rybelsus® dans l'ensemble des essais contrôlés par placebo (PIONEER 1 et PIONEER 8). Ces effets indésirables se sont produits plus fréquemment chez les patients sous Rybelsus® que chez les patients sous placebo, et ils sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par Rybelsus®.

Tableau 2 Effets indésirables signalés dans les essais contrôlés par placebo chez \geq 1 % des patients atteints de diabète sucré de type 2^a traités par Rybelsus®

	Rybelsus® à 7 mg (n = 356) %	Rybelsus® à 14 mg (n = 356) %	Placebo (n = 362) %
Troubles de la vue			
Sécheresse oculaire	1,7	0	0,3
Rétinopathie diabétique	3,7	2,8	2,8
Appareil digestif			

	Rybelsus® à 7 mg (n = 356) %	Rybelsus® à 14 mg (n = 356) %	Placebo (n = 362) %
Nausées	11,0	19,7	6,4
Diarrhée	8,7	10,1	4,1
Vomissements	6,2	8,4	3,0
Constipation	5,9	5,3	2,5
Douleur abdominale	10,1	10,7	4,1
Distension abdominale	1,7	2,8	1,1
Reflux gastro-œsophagien pathologique	1,7	2,2	0,3
Éructations	0,6	2,0	0
Flatulences	1,7	1,1	0
Gastrite	1,7	1,7	0,8
Dyspepsie	3,1	0,6	0,6
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Pyrexie	0,8	1,7	1,1
Fatigue	3,7	2,8	0
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	2,2	3,9	3,6
Infections des voies urinaires	1,7	3,7	3,3
Grippe	3,4	3,4	2,5
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration			
Contusion	0,6	2,2	0,8
Chute	1,1	0,6	0,3
Troubles hépatobiliaires			
Cholélithiase	1,1	0	0
Examens			
Perte de poids	0,6	1,4	0,3
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	1,1	1,4	0
Augmentation du taux de lipase	2,8	1,1	0,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte d'appétit	5,9	9,0	0,8
Troubles du système nerveux			
Maux de tête	4,8	4,5	3,9
Étourdissements	1,1	2,8	2,2
Vertige	1,4	1,4	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Pharyngite	1,7	2,0	1,7
Sinusite	2,5	1,4	1,9
Infection respiratoire virale	0	1,1	0,8
Inflammation des voies respiratoires supérieures	1,1	0,8	0,3

a. Les valeurs correspondent aux proportions de sujets présentant au moins un événement dans l'ensemble des deux essais cliniques PIONEER 1 (26 semaines) et PIONEER 8 (52 semaines).

Dans l'ensemble des essais contrôlés portant sur la maîtrise de la glycémie, le type et la fréquence des effets indésirables fréquents, à l'exception de l'hypoglycémie, étaient similaires à

ceux énumérés dans le [Tableau 2](#).

Effets indésirables gastro-intestinaux

Dans l'ensemble des essais contrôlés par placebo, des effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment chez les patients recevant Rybelsus[®] que chez ceux sous placebo (placebo : 21,3 %, Rybelsus[®] à 7 mg : 31,8 %, Rybelsus[®] à 14 mg : 41,0 %). La majorité des épisodes de nausées, de vomissements et/ou de diarrhée signalés sont survenus durant l'augmentation progressive de la dose. Un plus grand nombre de patients recevant Rybelsus[®] à 7 mg (4,5 %) et Rybelsus[®] à 14 mg (7,9 %) ont prématurément arrêté de prendre le produit à l'essai en raison des effets indésirables gastro-intestinaux que de patients sous placebo (0,6 %). Les taux d'événements indésirables gastro-intestinaux ont augmenté tant chez les patients de sexe féminin que chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) plus faible, ce qui est en corrélation avec une exposition plus élevée à Rybelsus[®] chez ces populations de patients.

Autres effets indésirables

Hypoglycémie

Le [Tableau 3](#) présente un résumé de la fréquence des événements associés à l'hypoglycémie, selon différentes définitions, dans les essais contrôlés par placebo.

Tableau 3 Événements indésirables d'hypoglycémie pendant les essais contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de diabète sucré de type 2

	Placebo	Rybelsus[®] à 7 mg	Rybelsus[®] à 14 mg
Monothérapie (26 semaines)	n = 178	n = 175	n = 175
Grave ^a (niveau 3)	0 %	0,6 %	0 %
Cliniquement significatif ^b (niveau 2)	1,1 %	0 %	0 %
Insuffisance rénale modérée^c (26 semaines)	n = 161	-	n = 163
Grave ^a (niveau 3)	0 %	-	0 %
Cliniquement significatif ^b (niveau 2)	2,5 %	-	5,5 %
Traitement d'appoint à l'insuline avec ou sans metformine (52 semaines)	n = 184	n = 181	n = 181
Grave ^a (niveau 3)	0,5 %	0 %	1,1 %
Cliniquement significatif ^b (niveau 2)	27,2 %	25,4 %	26,5 %

- Les événements indésirables « graves » d'hypoglycémie sont des épisodes pour lesquels le patient requiert l'aide d'une autre personne.
- Les événements d'hypoglycémie « cliniquement significatifs » sont des épisodes où le patient présente une glycémie plasmatique < 3,0 mmol/L.
- En traitement d'appoint à la metformine et/ou une sulfonylurée, l'insuline basale seule ou la metformine en association avec l'insuline basale.

L'hypoglycémie était plus fréquente lorsque Rybelsus[®] était utilisé en association avec des sécrétagogues de l'insuline (comme une sulfonylurée) ou avec de l'insuline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Abandon du traitement en raison d'un événement indésirable

Dans le cadre de l'ensemble des essais contrôlés par placebo, l'abandon du traitement en raison d'événements indésirables était plus élevé chez les patients traités par Rybelsus[®] que chez ceux sous placebo (placebo : 2,5 %, Rybelsus[®] à 7 mg : 6,5 %, Rybelsus[®] à 14 mg : 10,4 %). Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement étaient de nature gastro-intestinale.

Augmentation de la fréquence cardiaque

Dans le cadre des essais contrôlés par placebo, Rybelsus® à 7 mg et à 14 mg a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 1 à 3 battements par minute. On n'a observé aucun changement quant à la fréquence cardiaque des patients sous placebo.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

En plus des effets indiqués au [Tableau 2](#), les effets indésirables suivants ont été observés selon une évaluation de la causalité générale qui comprenait des données provenant des essais contrôlés par placebo et par témoin actif portant sur la maîtrise glycémique.

Cardiovasculaire : augmentation de la fréquence cardiaque.

Systeme immunitaire : réaction anaphylactique, hypersensibilité (éruption cutanée et urticaire).

Immunogénicité

Dans l'ensemble des essais contrôlés par placebo et par témoin actif portant sur la maîtrise glycémique avec mesures des anticorps, 14 (0,5 %) patients traités par Rybelsus® ont développé des anticorps anti-médicament dirigés contre l'ingrédient actif de Rybelsus® (c.-à-d. le sémaglutide). Parmi les 14 patients traités par le sémaglutide qui ont développé ces anticorps anti-médicament, 7 (0,2 % de la population générale) ont développé des anticorps à réactivité croisée avec le GLP-1 naturel. L'activité de neutralisation *in vitro* des anticorps est incertaine à l'heure actuelle.

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

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Augmentations de l'amylase et de la lipase

Dans les essais contrôlés par placebo, les patients exposés à 7 mg et à 14 mg de Rybelsus® présentaient une augmentation moyenne de l'amylase de 10 % et 13 %, respectivement, et de la lipase de 30 % et 34 %, respectivement, par rapport aux valeurs initiales. Ces variations n'ont pas été observées chez les patients recevant le placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables supplémentaires ci-dessous ont été signalés lors de l'utilisation de Rybelsus® 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.

- *Hypersensibilité* : anaphylaxie, œdème de Quincke, éruption cutanée, urticaire.

- *Hépatobiliaire* : cholécystite, cholélithiase nécessitant une cholécystectomie.
- *Gastro-intestinal* : retard de la vidange gastrique (voir [10.1 Mode d'action](#)), iléus.
- *Troubles du système nerveux* : dysgueusie, étourdissements.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le sémaglutide ralentit la vidange gastrique, ce qui peut influencer l'absorption d'autres médicaments administrés par voie orale. Des essais ont été menés dans le but d'étudier l'effet potentiel du sémaglutide sur l'absorption de produits médicinaux oraux administrés en concomitance (exposition à l'état d'équilibre).

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le style de vie n'ont pas été examinées.

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 4 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom usuel	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Lévothyroxine	EC	L'aire sous la courbe (ASC) de la thyroxine (ajustée en fonction des concentrations endogènes) a augmenté de 33 % après l'administration d'une seule dose de 600 µg de lévothyroxine en concomitance avec le sémaglutide. La concentration maximale (C_{max}) n'a pas changé.	La surveillance des paramètres thyroïdiens doit être envisagée au moment de traiter des patients par Rybelsus® en concomitance avec la lévothyroxine.
Metformine	EC	Aucune variation cliniquement pertinente de l'ASC ou de la C_{max} .	Aucun
Furosémide			
Rosuvastatine			
Warfarine (S-warfarine et R-warfarine)	EC	Le sémaglutide n'a pas modifié l'ASC ni la C_{max} .	Aucun
Digoxine			
Lisinopril			
Contraceptifs oraux (contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel)			

Légende : É : étude de cas; EC : essai clinique; T : théorique.

Compte tenu des médicaments évalués, aucune interaction médicament-médicament cliniquement pertinente associée au sémaglutide n'a été observée. Par conséquent, aucun ajustement posologique des médicaments administrés en concomitance avec Rybelsus® n'est nécessaire.

Effets d'autres produits médicaux sur Rybelsus®

Aucune variation cliniquement significative de l'ASC ou de la C_{max} n'a été observée avec le sémaglutide lors de l'utilisation d'oméprazole.

Dans le cadre d'un essai évaluant la pharmacocinétique du sémaglutide administré en concomitance avec cinq autres comprimés, l'ASC_{0-24h} du sémaglutide a diminué de 34 % et la C_{max} de 32 %. La présence de plusieurs comprimés dans l'estomac influence l'absorption du sémaglutide en cas d'administration concomitante. Les patients prenant Rybelsus® doivent attendre au moins 30 minutes avant de prendre d'autres médicaments oraux (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque

Rybelsus® 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 Rybelsus® 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 Rybelsus® en concomitance avec ces médicaments.

Médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle PR

Rybelsus® entraîne un allongement de l'intervalle PR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). L'incidence de Rybelsus® 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 bêtabloquants, 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 Rybelsus® en concomitance avec ces médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

La consommation concomitante d'aliments réduit l'exposition du sémaglutide.

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-tests 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 du GLP-1 est la cible du GLP-1 naturel, une hormone incrétine endogène qui potentialise la sécrétion glucodépendante d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Contrairement au GLP-1 naturel, le sémaglutide possède une demi-vie d'environ une semaine. Cette longue demi-vie plasmatique repose sur la liaison à l'albumine, ce qui se traduit par une clairance rénale moindre et une stabilité enzymatique accrue contre l'enzyme dipeptidylpeptidase (DPP-4).

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 (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

10.2 Pharmacodynamie

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

Glycémie à jeun et postprandiale

Le sémaglutide a réduit la concentration de glucose postprandial. Chez les patients atteints de diabète de type 2, le traitement par le sémaglutide a entraîné une diminution par rapport au placebo en ce qui concerne la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale à 2 heures, la concentration moyenne de glucose sur 24 heures et les excursions glycémiques postprandiales sur 3 repas.

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 a diminué les concentrations de glucagon à jeun, la réponse postprandiale au glucagon et la concentration moyenne de glucagon sur 24 heures comparativement au placebo chez les patients atteints de diabète de type 2.

Sécrétion glucodépendante d'insuline et de glucagon

Le sémaglutide a 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 semblable à celui observé chez des sujets en bonne santé.

Lors d'un épisode d'hypoglycémie provoquée, le sémaglutide n'a pas modifié les réponses contre-régulatrices de l'augmentation du glucagon, comparativement au placebo, 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 ralentissement de la vidange gastrique au début de la phase postprandiale et, par conséquent, de l'apparition du glucose dans la circulation après un repas.

Métabolisme à jeun et postprandial des lipides

Le sémaglutide, comparativement au placebo, a diminué les concentrations de triglycérides et de cholestérol à lipoprotéines de très faible densité (C-VLDL) à jeun. La réponse postprandiale des triglycérides et du C-VLDL à un repas riche en gras était réduite chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par le sémaglutide comparativement au placebo.

Électrophysiologie cardiaque (intervalle QTc)

L'effet du sémaglutide sur la repolarisation cardiaque a été évalué dans le cadre d'un essai sur l'intervalle QTc utilisant des niveaux de doses de sémaglutide (administré par voie sous-cutanée) dépassant le seuil thérapeutique. À une exposition moyenne quatre fois supérieure à la dose maximale recommandée de Rybelsus[®], le sémaglutide n'a pas prolongé les intervalles QTc d'un point de vue clinique.

Fréquence cardiaque : Le traitement par le sémaglutide administré par voie sous-cutanée était associé à une augmentation de la fréquence cardiaque à tous les niveaux de doses (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Intervalle PR : Le traitement par le sémaglutide administré par voie sous-cutanée entraîne un allongement de l'intervalle PR sans aucune preuve que cet effet est proportionnel à la dose pour l'intervalle posologique de 0,5 à 1,5 mg étudié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Intervalle QTcI : Le traitement par le sémaglutide administré par voie sous-cutanée à des doses de 0,5, 1,0 et 1,5 mg a été associé à un effet de raccourcissement de l'intervalle QTcI pendant la période étudiée (de 0 à 48 heures). Il n'y a par contre aucune preuve que cet effet est proportionnel à la dose.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du sémaglutide chez les patients atteints de diabète de type 2

	C_{max}	ASC_{0-24h}^a	T_{max}	t_½	Cl	Vd
État d'équilibre	7 mg : 7,6 nmol/L 14 mg : 16,5 nmol/L	7 mg : 161 nmol*h/L 14 mg : 350 nmol*h/L	1 heure	Environ 1 semaine	Clairance absolue estimée : 0,04 L/h	Volume de distribution absolu estimé : 8 L

a. Calculé à partir d'une concentration moyenne à l'équilibre de 6,7 nmol/L pour les patients traités par le sémaglutide en comprimés à 7 mg, et de 14,6 nmol/L pour les patients traités par le sémaglutide en comprimés à 14 mg.

Absorption :

Le sémaglutide a été combiné au salcaprozate de sodium, ce qui facilite l'absorption du sémaglutide après son administration par voie orale. L'absorption du sémaglutide se produit principalement dans l'estomac.

L'absorption du sémaglutide est réduite s'il est pris avec de la nourriture.

La pharmacocinétique du sémaglutide a été amplement caractérisée chez les sujets en bonne santé et chez les patients atteints de diabète de type 2. Après l'administration orale, la concentration plasmatique maximale du sémaglutide s'est produite une heure après la dose. L'exposition a atteint l'état d'équilibre après 4 ou 5 semaines (administration quotidienne). L'exposition générale du sémaglutide a augmenté de manière à peu près proportionnelle à la dose. Chez les patients atteints de diabète de type 2, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient d'environ 6,7 nmol/L et de 14,6 nmol/L avec Rybelsus® à 7 mg et à 14 mg, respectivement, 90 % des sujets traités par Rybelsus® à 7 mg présentant une concentration moyenne comprise entre 1,7 et 22,7 nmol/L et 90 % des sujets traités par Rybelsus® à 14 mg présentant une concentration moyenne comprise entre 3,7 et 41,3 nmol/L.

La biodisponibilité absolue estimée du sémaglutide est d'environ 1 % après l'administration orale.

Distribution :

Le volume de distribution absolu estimé est d'environ 8 L chez les sujets atteints de diabète de type 2. Le sémaglutide se lie de manière considérable aux protéines plasmatiques (> 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 sont principalement excrétées dans l'urine et les fèces. Environ 3 % de la dose absorbée est excrétée dans l'urine sous la forme de sémaglutide inchangé.

La clairance du sémaglutide chez les patients atteints de diabète de type 2 est d'environ 0,04 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 et états pathologiques particuliers

D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'âge (18 à 92 ans), le sexe, la race, l'origine ethnique, la présence d'une maladie gastro-intestinale supérieure ou d'insuffisance rénale (légère ou modérée) n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du sémaglutide. L'exposition au sémaglutide est inversement proportionnelle au poids corporel. Un poids corporel plus faible a été associé à une exposition plus importante et à une plus grande fréquence des événements indésirables gastro-intestinaux (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), Effets indésirables gastro-intestinaux). Toutefois, des doses de 7 mg et 14 mg de Rybelsus® ont procuré une exposition systémique adéquate pour la plage de poids corporel de 40 à 188 kg évaluée dans les essais cliniques.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C) et hors de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Conserver Rybelsus® dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité et de la lumière.

Prendre le comprimé immédiatement après l'avoir retiré de la plaquette alvéolée.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

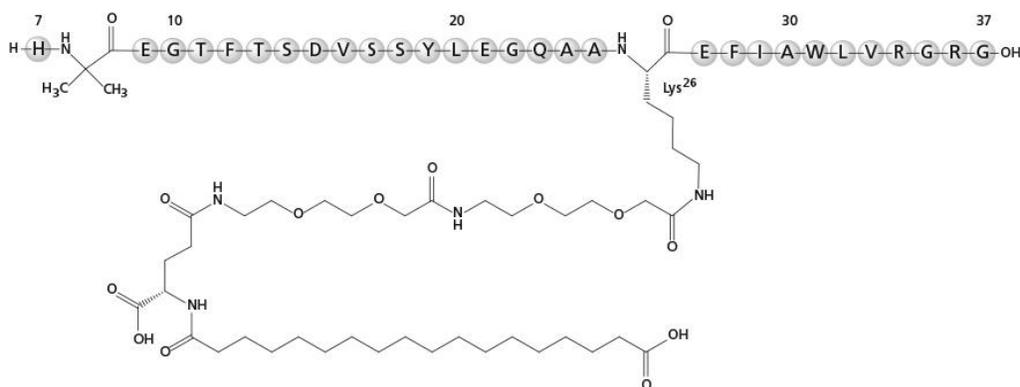
Substance pharmaceutique

Nom propre : Rybelsus®

Nom chimique : sémaglutide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈₇H₂₉₁N₄₅O₅₉ et 4 113,6 daltons

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le sémaglutide est une poudre hygroscopique de couleur blanche à presque blanche.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

Maîtrise de la glycémie chez des adultes atteints de diabète sucré de type 2

L'efficacité et l'innocuité de Rybelsus® ont été évaluées dans sept essais de phase IIIa contrôlés, à répartition aléatoire et menés à l'échelle mondiale. Dans six essais, l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité sur le plan glycémique; dans un essai, l'objectif principal était d'évaluer les effets cardiovasculaires. Les essais de phase IIIa comprenaient 8 336 patients atteints de diabète de type 2 répartis aléatoirement (4 915 patients traités par Rybelsus®), dont 1 162 patients présentaient une insuffisance rénale modérée. L'efficacité de Rybelsus® a été comparée à celle du placebo, de l'empagliflozine, de la sitagliptine et du liraglutide. Le [Tableau 6](#) résume les données démographiques et les plans des essais pivots et de l'essai sur les effets cardiovasculaires, respectivement.

Tableau 6 Données démographiques et plan des essais : résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques sur la maîtrise de la glycémie et l'essai sur l'innocuité cardiovasculaire

N° de l'étude	Plan et durée de l'essai	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n ^a)	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
P1 – 4233	Essai de 26 semaines à double insu contrôlé par placebo	Rybelsus® à 3 mg par voie orale une fois par jour <u>OU</u> Rybelsus® à 7 mg par voie orale une fois par jour <u>OU</u> Rybelsus® à 14 mg par voie orale une fois par jour <u>OU</u> placebo par voie orale une fois par jour	En monothérapie	703	55 (22 à 84)	Femmes : 346 (49 %) Hommes : 357 (51 %)
P2 – 4223	Essai ouvert de 52 semaines contrôlé par traitement actif (évaluation du critère principal à 26 semaines)	Rybelsus® à 14 mg par voie orale une fois par jour <u>OU</u> empagliflozine à 25 mg par voie orale une fois par jour	Metformine	821	58 (27 à 84)	Femmes : 406 (49 %) Hommes : 415 (51 %)
P3 – 4222	Essai de 78 semaines à double insu contrôlé par traitement actif (évaluation du critère principal à 26 semaines)	Rybelsus® à 3 mg par voie orale une fois par jour <u>OU</u> Rybelsus® à 7 mg par voie orale une fois par jour <u>OU</u> Rybelsus® à 14 mg par voie orale une fois par jour <u>OU</u> sitagliptine à 100 mg par voie orale une fois par jour	Metformine ± une sulfonylurée	1 863	58 (18 à 84)	Femmes : 879 (47 %) Hommes : 984 (53 %)
P4 – 4224	Essai de 52 semaines à double insu et à double placebo, contrôlé par placebo et par traitement actif (évaluation du critère principal à 26 semaines)	Rybelsus® à 14 mg par voie orale une fois par jour <u>OU</u> liraglutide à 1,8 mg par voie s.c. une fois par jour <u>OU</u> placebo par voie orale une fois par jour	Metformine ± un inhibiteur du SGLT2	711	56 (27 à 83)	Femmes : 341 (48 %) Hommes : 370 (52 %)
P5 – 4234	Essai de 26 semaines à double insu contrôlé par placebo mené chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée	Rybelsus® à 14 mg par voie orale une fois par jour <u>OU</u> placebo par voie orale une fois par jour	Insuline basale, metformine ± insuline basale ou metformine ± une sulfonylurée	324	70 (45 à 92)	Femmes : 168 (52 %) Hommes : 156 (48 %)

N° de l'étude	Plan et durée de l'essai	Posologie et voie d'administration	Traitement de fond	Nombre de sujets (n°)	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
P6 – 4221	Essai multicentrique, multinational, contrôlé par placebo et mené à double insu portant sur les effets cardiovasculaires	Rybelsus® à 14 mg par voie orale une fois par jour OU placebo par voie orale une fois par jour	Traitement de référence	3 183	66 (50 à 88)	Femmes : 1 007 (32 %) Hommes : 2 176 (68 %)
P8 – 4280	Essai de 52 semaines à double insu contrôlé par placebo (évaluation du critère principal à 26 semaines)	Rybelsus® à 3 mg par voie orale une fois par jour OU Rybelsus® à 7 mg par voie orale une fois par jour OU Rybelsus® à 14 mg par voie orale une fois par jour OU placebo par voie orale une fois par jour	Insuline ± metformine	731	61 (22 à 85)	Femmes : 336 (46 %) Hommes : 395 (54 %)

a. Tous les sujets répartis aléatoirement dans la série complète d'analyses (SCA).

14.2 Résultats des études

PIONEER 1 – MONOTHÉRAPIE

Dans le cadre d'un essai à double insu de 26 semaines, 703 patients atteints de diabète de type 2 dont la maladie n'était pas adéquatement maîtrisée avec un régime alimentaire et un programme d'exercice ont été répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus® à 3 mg, Rybelsus® à 7 mg ou Rybelsus® à 14 mg une fois par jour, ou un placebo. L'âge moyen de la population de l'étude était de 55 ans et 51 % des patients étaient des hommes. La durée moyenne du diabète de type 2 était de 3,5 ans et le poids corporel moyen au départ était de 88 kg. Dans l'ensemble, 75 % des patients étaient de race blanche, 5 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 17 % étaient d'origine asiatique; 26 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine.

À la semaine 26, la monothérapie par Rybelsus® à 7 mg et Rybelsus® à 14 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement supérieure du taux d'HbA_{1c}, comparativement au placebo (voir le [Tableau 7](#)).

Tableau 7 Étude 4233 – Résultats à la semaine 26 d'un essai sur Rybelsus® administré en monothérapie chez des patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 dont la maladie n'était pas adéquatement maîtrisée avec un régime alimentaire et un programme d'exercice (PIONEER 1)

	Placebo	Rybelsus® à 7 mg	Rybelsus® à 14 mg
SCA (série complète d'analyses) (n) ^a	178	175	175
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Moyenne initiale	7,9	8,0	8,0
Variation à la semaine 26 ^b	-0,3	-1,2	-1,4
Différence par rapport au placebo ^b [IC à 95 %]		-0,9 [-1,1 à -0,6]	-1,1 [-1,3 à -0,9]
Valeur p ^c		< 0,0001	< 0,0001
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	31	69	77
GPJ (mmol/L)			
Moyenne initiale	8,88	8,98	8,77
Variation à la semaine 26 ^b	-0,18	-1,55	-1,82
Poids corporel (kg)			
Moyenne initiale	88,6	89,0	88,1
Variation à la semaine 26 ^b	-1,4	-2,3	-3,7

- La population comprend tous les sujets répartis aléatoirement dans la SCA. À la semaine 26, il manquait des données pour le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA_{1c}) chez 5,6 %, 8,6 % et 8,6 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo, Rybelsus® à 7 mg ou Rybelsus® à 14 mg, respectivement. Les données manquantes ont été imputées à l'aide d'un modèle à schémas combinés selon la méthode d'imputation multiple. Le schéma a été défini selon le traitement auquel le patient avait été réparti aléatoirement et l'état du traitement à la semaine 26. Pendant l'essai, un médicament antidiabétique supplémentaire a été instauré en guise de traitement d'appoint chez 15 %, 2 % et 1 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo, Rybelsus® à 7 mg ou Rybelsus® à 14 mg, respectivement.
- Estimation faite au moyen d'une analyse de covariance fondée sur des données (indépendamment de l'arrêt de la prise du produit à l'essai ou de l'instauration d'un traitement de secours) ajustées en fonction de la valeur initiale et de la région.
- Valeur p bilatérale pour la supériorité. Taux d'erreur de type I contrôlé au moyen d'une procédure de tests fermés avec ajustement de Bonferroni.

PIONEER 2 – Rybelsus® par rapport à l'empagliflozine, tous les deux administrés en association avec la metformine

Dans un essai ouvert de 52 semaines (évaluation du critère principal d'efficacité à la semaine 26), 821 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus® à 14 mg une fois par jour ou l'empagliflozine à 25 mg une fois par jour, tous deux en association avec la metformine. Les patients avaient un âge moyen de 58 ans et 51 % étaient des hommes. La durée moyenne du diabète de type 2 était de 7,4 ans et le poids corporel moyen au départ était de 92 kg. Dans l'ensemble, 86 % des patients étaient de race blanche, 7 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 6 % étaient d'origine asiatique; 24 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine.

À la semaine 26, le traitement par Rybelsus® à 14 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement supérieure du taux d'HbA_{1c} comparativement à l'empagliflozine à 25 mg une fois par jour (voir le [Tableau 8](#)).

Tableau 8 : Étude 4223 – Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant Rybelsus® et l'empagliflozine, administrés en association avec la metformine, chez des patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 (PIONEER 2)

	Rybelsus® à 14 mg	Empagliflozine à 25 mg
SCA (série complète d'analyses) (n) ^a	411	410
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Moyenne initiale	8,1	8,1
Variation à la semaine 26 ^b	-1,3	-0,9
Différence p/r à l'empagliflozine ^b [IC à 95 %]	-0,4 [-0,6 à -0,3]	
Valeur <i>p</i> ^c	< 0,0001	
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	67	40
GPJ (mmol/L)		
Moyenne initiale	9,52	9,66
Variation à la semaine 26 ^b	-1,99	-2,01
Poids corporel (kg)		
Moyenne initiale	91,9	91,3
Variation à la semaine 26 ^b	-3,8	-3,7

- La population comprend tous les sujets répartis aléatoirement dans la SCA. À la semaine 26, il manquait les données pour le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA_{1c}) chez 4,6 % et 3,7 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus® à 14 mg ou l'empagliflozine à 25 mg, respectivement. Les données manquantes ont été imputées à l'aide d'un modèle à schémas combinés selon la méthode d'imputation multiple. Le schéma a été défini selon le traitement auquel le patient avait été réparti aléatoirement et l'état du traitement à la semaine 26. À la semaine 26, un médicament antidiabétique supplémentaire a été instauré en guise de traitement d'appoint chez 1,9 % et 1,2 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus® à 14 mg ou l'empagliflozine à 25 mg, respectivement.
- Estimation faite au moyen d'une analyse de covariance fondée sur des données (indépendamment de l'arrêt de la prise du produit à l'essai ou de l'instauration d'un traitement de secours) ajustées en fonction de la valeur initiale et de la région.
- Valeur *p* bilatérale pour la supériorité. Taux d'erreur de type I contrôlé au moyen d'une procédure de tests fermés avec ajustement de Bonferroni. La supériorité statistique a été testée une fois que la non-infériorité a été démontrée en utilisant une marge de non-infériorité de 0,4 %.

À la semaine 52, les variations moyennes par rapport au taux initial d'HbA_{1c} étaient de -1,3 % et de -0,9 % pour Rybelsus® à 14 mg et l'empagliflozine à 25 mg, respectivement.

Les variations moyennes du poids corporel, du début de l'essai à la semaine 52, étaient de -3,8 kg et de -3,6 kg pour Rybelsus® à 14 mg et pour l'empagliflozine à 25 mg, respectivement.

PIONEER 3 – Rybelsus® par rapport à la sitagliptine, les deux administrés en association avec la metformine, ou avec la metformine et une sulfonilurée

Dans un essai à double insu et à double placebo de 78 semaines (évaluation du critère principal d'efficacité à la semaine 26), 1 863 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus® à 3 mg, Rybelsus® à 7 mg, Rybelsus® à 14 mg ou la sitagliptine à 100 mg une fois par jour, tous en association avec la metformine seule ou avec la metformine et une sulfonilurée. L'âge moyen de la population de l'étude était de 58 ans et 53 % des patients étaient des hommes. La durée moyenne du diabète de type 2 était de 8,6 ans et le poids corporel moyen au départ était de 91 kg. Dans l'ensemble, 71 % des patients étaient de

race blanche, 9 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 13 % étaient d'origine asiatique; 17 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine.

À la semaine 26, le traitement par Rybelsus® à 7 mg et Rybelsus® à 14 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement supérieure du taux d'HbA_{1c}, comparativement à la sitagliptine à 100 mg une fois par jour (voir le [Tableau 9](#)).

Tableau 9 Étude 4222 – Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant Rybelsus® et la sitagliptine à 100 mg une fois par jour, administrés en association avec la metformine ou la metformine et une sulfonylurée, chez des patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 (PIONEER 3)

	Rybelsus® à 7 mg	Rybelsus® à 14 mg	Sitagliptine à 100 mg
SCA (série complète d'analyses) (N) ^a	465	465	467
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Moyenne initiale	8,4	8,3	8,3
Variation à la semaine 26 ^b	-1,0	-1,3	-0,8
Différence p/r à la sitagliptine ^b [IC à 95 %]	-0,3 [-0,4 à -0,1]	-0,5 [-0,6 à -0,4]	
Valeur p ^c	< 0,0001	< 0,0001	
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	44	56	32
GPJ (mmol/L)			
Moyenne initiale	9,45	9,32	9,53
Variation à la semaine 26 ^b	-1,18	-1,69	-0,86
Poids corporel (kg)			
Moyenne initiale	91,3	91,2	90,9
Variation à la semaine 26 ^b	-2,2	-3,1	-0,6

- La population comprend tous les sujets répartis aléatoirement dans la SCA. À la semaine 26, il manquait les données pour le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA_{1c}) chez 5,8 %, 6,2 % et 4,5 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus® à 7 mg, Rybelsus® à 14 mg ou la sitagliptine à 100 mg, respectivement. Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'un modèle à schémas combinés selon la méthode d'imputation multiple. Le schéma a été défini selon le traitement auquel le patient avait été réparti aléatoirement et l'état du traitement à la semaine 26. À la semaine 26, un médicament antidiabétique supplémentaire a été instauré en guise de traitement d'appoint chez 2,4 %, 1,1 % et 2,8 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus® à 7 mg, Rybelsus® à 14 mg ou la sitagliptine à 100 mg, respectivement.
- Estimation faite au moyen d'une analyse de covariance fondée sur des données (indépendamment de l'arrêt de la prise du produit à l'essai ou de l'instauration d'un traitement de secours) ajustées en fonction de la valeur initiale, du traitement de fond et de la région.
- Valeur p bilatérale pour la supériorité. Taux d'erreur de type I contrôlé au moyen d'une procédure de tests fermés avec ajustement de Bonferroni. La supériorité statistique a été testée une fois que la non-infériorité a été démontrée en utilisant une marge de non-infériorité de 0,3 %.

À la semaine 78, les variations moyennes par rapport au début du taux d'HbA_{1c} étaient de -0,8 %, -1,1 % et -0,7 % pour Rybelsus® à 7 mg, Rybelsus® à 14 mg et la sitagliptine à 100 mg, respectivement.

Les variations moyennes du poids corporel, du début de l'essai à la semaine 78, étaient de -2,7 kg, -3,2 kg et -1,0 kg pour Rybelsus® à 7 mg, Rybelsus® à 14 mg et la sitagliptine à 100 mg, respectivement.

PIONEER 4 – Rybelsus® par rapport au liraglutide et un placebo, tous administrés en association avec la metformine ou avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2

Dans un essai à double insu et à double placebo de 52 semaines (évaluation du critère principal d'efficacité à la semaine 26), 711 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus® à 14 mg une fois par jour, le liraglutide à 1,8 mg par injection s.c. une fois par jour ou un placebo une fois par jour, tous en association avec la metformine ou avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2. L'âge moyen de la population de l'étude était de 56 ans et 52 % des patients étaient des hommes. La durée moyenne du diabète de type 2 était de 7,6 ans et le poids corporel moyen au départ était de 94 kg. Dans l'ensemble, 73 % des patients étaient de race blanche, 4 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 13 % étaient d'origine asiatique; 6 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine.

À la semaine 26, le traitement par Rybelsus® à 14 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement supérieure du taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo. À la semaine 26, le traitement par Rybelsus® à 14 mg une fois par jour s'est avéré non inférieur au liraglutide à 1,8 mg pour réduire le taux d'HbA_{1c} (marge de non-infériorité de 0,4 %; voir le [Tableau 10](#)).

Tableau 10 Étude 4224 – Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant Rybelsus®, le liraglutide et un placebo, administrés en association avec la metformine ou avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2, chez des patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 (PIONEER 4)

	Placebo	Liraglutide à 1,8 mg	Rybelsus® à 14 mg
SCA (série complète d'analyses) (N) ^a	142	284	285
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Moyenne initiale	7,9	8,0	8,0
Variation à la semaine 26 ^b	-0,2	-1,1	-1,2
Différence p/r au placebo ^b [IC à 95 %]			-1,1 [-1,2 à -0,9]
Valeur p ^c			< 0,0001
Différence p/r au liraglutide ^b [IC à 95 %]			-0,1 [-0,3 à 0,0]
Valeur p ^c			< 0,0001
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	14	62	68
GPJ (mmol/L)			
Moyenne initiale	9,25	9,30	9,27
Variation à la semaine 26 ^b	-0,36	-1,87	-2,00
Poids corporel (kg)			
Moyenne initiale	93	96	93
Variation à la semaine 26 ^b	-0,5	-3,1	-4,4

- La population comprend tous les sujets répartis aléatoirement dans la SCA. À la semaine 26, il manquait les données pour le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA_{1c}) chez 5,6 %, 4,2 % et 2,5 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo, le liraglutide à 1,8 mg ou Rybelsus® à 14 mg, respectivement. Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'un modèle à schémas combinés selon la méthode d'imputation multiple. Le schéma a été défini selon le traitement auquel le patient avait été réparti aléatoirement et l'état du traitement à la semaine 26. À la semaine 26, un médicament antidiabétique supplémentaire a été instauré chez 7,7 %, 3,2 % et 3,5 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo, le liraglutide à 1,8 mg ou Rybelsus® à 14 mg, respectivement.
- Estimation faite au moyen d'une analyse de covariance fondée sur des données (indépendamment de l'arrêt de la prise du produit à l'essai et de l'instauration d'un traitement de secours) ajustées en fonction de la valeur initiale, du traitement de fond et de la région.

c. Valeur *p* bilatérale pour la non-infériorité (p/r au liraglutide) et la supériorité (p/r au placebo). Taux d'erreur de type I contrôlé au moyen d'une procédure de tests fermés avec ajustement de Bonferroni.

À la semaine 52, les variations moyennes par rapport au taux initial d'HbA_{1c} étaient de -0,2 %, -0,9 % et -1,2 % pour le placebo, le liraglutide à 1,8 mg et Rybelsus[®] à 14 mg, respectivement.

À la semaine 52, les variations moyennes du poids corporel par rapport au poids initial étaient de -1,0 kg, -3,0 kg et -4,3 kg pour le placebo, le liraglutide à 1,8 mg et Rybelsus[®] à 14 mg, respectivement.

PIONEER 5 – Rybelsus[®] par rapport à un placebo, les deux en association avec une insuline basale seule, avec la metformine et une insuline basale ou avec la metformine et/ou une sulfonylurée, chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée

Dans un essai à double insu de 26 semaines, 324 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²) ont été répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus[®] à 14 mg ou un placebo une fois par jour. Rybelsus[®] a été ajouté au traitement antidiabétique stable que les patients prenaient avant l'essai. Lors de la répartition aléatoire, la dose d'insuline a été réduite de 20 % chez les patients sous insuline basale. En cas d'hypoglycémie, une diminution de la dose d'insuline et de la sulfonylurée était autorisée; une augmentation de la dose d'insuline était autorisée, mais pas au-delà de la dose qui était administrée avant l'essai.

L'âge moyen de la population de l'étude était de 70 ans et 48 % des patients étaient des hommes. La durée moyenne du diabète de type 2 était de 14,0 ans et le poids corporel moyen au départ était de 91 kg. Dans l'ensemble, 96 % des patients étaient de race blanche, 4 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et moins de 1 % étaient d'origine asiatique; 6 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine. Dans cet essai, 39,5 % des patients présentaient un DFGe compris entre 30 et 44 mL/min/1,73 m².

À la semaine 26, le traitement par Rybelsus[®] à 14 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement supérieure du taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo (voir le [Tableau 11](#)).

Tableau 11 : Étude 4234 – Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant Rybelsus[®] et un placebo chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (PIONEER 5)

	Placebo	Rybelsus [®] à 14 mg
SCA (série complète d'analyses) (N) ^a	161	163
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Moyenne initiale	7,9	8,0
Variation à la semaine 26 ^b	-0,2	-1,0
Différence p/r au placebo ^b [IC à 95 %]		-0,8 [-1,0 à -0,6]
Valeur <i>p</i> ^c		< 0,0001
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	23	58
GPJ (mmol/L)		
Moyenne initiale	9,07	9,08
Variation à la semaine 26 ^b	-0,37	-1,54

	Placebo	Rybelsus® à 14 mg
Poids corporel (kg)		
Moyenne initiale	90,4	91,3
Variation à la semaine 26 ^b	-0,9	-3,4

- La population comprend tous les sujets répartis aléatoirement dans la SCA. À la semaine 26, il manquait les données pour le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA_{1c}) chez 3,7 % et 5,5 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo et Rybelsus® à 14 mg, respectivement. Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'un modèle à schémas combinés selon la méthode d'imputation multiple. Le schéma a été défini selon le traitement auquel le patient avait été réparti aléatoirement et l'état du traitement à la semaine 26. Pendant l'essai, un médicament de secours a été instauré chez 9,9 % et 4,3 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo et Rybelsus® à 14 mg, respectivement.
- Estimation faite au moyen d'une analyse de covariance fondée sur des données (indépendamment de l'arrêt de la prise du produit à l'essai et de l'instauration d'un traitement de secours) ajustées en fonction de la valeur initiale, du traitement de fond, de l'état de la fonction rénale et de la région.
- Valeur *p* bilatérale pour la supériorité.

PIONEER 8 – Rybelsus® par rapport à un placebo, les deux en association avec de l'insuline avec ou sans metformine

Dans un essai à double insu de 52 semaines (évaluation du critère principal d'efficacité à la semaine 26), 731 patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par l'insuline (basale, basale/en bolus ou prémélangée), avec ou sans metformine, ont été répartis aléatoirement pour recevoir Rybelsus® à 3 mg, à 7 mg ou à 14 mg, ou un placebo une fois par jour. On a recommandé aux patients de réduire leur dose d'insuline de 20 % lors de la répartition aléatoire afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Pendant les 26 premières semaines, les patients étaient autorisés à augmenter la dose d'insuline uniquement jusqu'à la dose d'insuline initiale avant la répartition aléatoire. Au moment de la répartition aléatoire, la dose d'insuline quotidienne totale était de 55 U, 63 U et 53 U pour le placebo, Rybelsus® à 7 mg et Rybelsus® à 14 mg, respectivement.

L'âge moyen de la population de l'étude était de 61 ans et 54 % des patients étaient des hommes. La durée moyenne du diabète de type 2 était de 15,0 ans et le poids corporel moyen au départ était de 86 kg. Dans l'ensemble, 51 % des patients étaient de race blanche, 7 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 36 % étaient d'origine asiatique; 13 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine.

À la semaine 26, le traitement par Rybelsus® à 7 mg et Rybelsus® à 14 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement supérieure du taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo (voir le [Tableau 12](#)).

Tableau 12 Étude 4280 – Résultats à la semaine 26 d'un essai comparant Rybelsus® et un placebo, administrés en association avec une insuline seule ou avec la metformine, chez des patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 (PIONEER 8)

	Placebo	Rybelsus® à 7 mg	Rybelsus® à 14 mg
SCA (série complète d'analyses) (N) ^a	184	182	181
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Moyenne initiale	8,2	8,2	8,2
Variation à la semaine 26 ^b	-0,1	-0,9	-1,3
Différence p/r au placebo ^b [IC à 95 %]		-0,9 [-1,1 à -0,7]	-1,2 [-1,4 à -1,0]
Valeur <i>p</i> ^c		< 0,0001	< 0,0001

	Placebo	Rybelsus® à 7 mg	Rybelsus® à 14 mg
Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 %	7	43	58
GPJ (mmol/L)			
Moyenne initiale	8,30	8,51	8,33
Variation à la semaine 26 ^b	0,29	-1,08	-1,33
Poids corporel (kg)			
Moyenne initiale	86	87	85
Variation à la semaine 26 ^b	-0,4	-2,4	-3,7

- La population comprend tous les sujets répartis aléatoirement dans la SCA. À la semaine 26, il manquait les données pour le critère d'évaluation principal (c.-à-d. le taux d'HbA_{1c}) chez 4,3 %, 4,4 % et 4,4 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo, Rybelsus® à 7 mg et Rybelsus® à 14 mg, respectivement. Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide d'un modèle à schémas combinés selon la méthode d'imputation multiple. Le schéma a été défini selon le traitement auquel le patient avait été réparti aléatoirement et l'état du traitement à la semaine 26. À la semaine 26, un médicament antidiabétique supplémentaire a été instauré en guise de traitement d'appoint chez 4,9 %, 1,1 % et 2,2 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo, Rybelsus® à 7 mg ou Rybelsus® à 14 mg, respectivement.
- Estimation faite au moyen d'une analyse de covariance fondée sur des données (indépendamment de l'arrêt de la prise du produit à l'essai et de l'instauration d'un traitement de secours) ajustées en fonction de la valeur initiale, du traitement de fond et de la région.
- Valeur *p* bilatérale pour la supériorité. Taux d'erreur de type I contrôlé au moyen d'une procédure de tests fermés avec ajustement de Bonferroni.

À la semaine 52, les variations moyennes par rapport au taux initial d'HbA_{1c} étaient de -0,2 %, -0,8 % et -1,2 % pour le placebo, Rybelsus® à 7 mg et Rybelsus® à 14 mg, respectivement.

À la semaine 52, les variations moyennes du poids corporel par rapport au poids initial étaient de 0,5 kg, -2,0 kg et -3,7 kg pour le placebo, Rybelsus® à 7 mg et Rybelsus® à 14 mg, respectivement.

PIONEER 6 – Effets cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire

PIONEER 6 était un essai multicentrique, multinational à double insu dans lequel Rybelsus® ou un placebo ont été ajoutés et utilisés en concomitance avec des traitements de référence du diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire. Dans cet essai, 3 183 patients atteints de diabète sucré de type 2 mal maîtrisé et d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ont été répartis aléatoirement pour recevoir le placebo en appoint ou le traitement d'appoint par Rybelsus® à 14 mg pendant une période d'observation moyenne de 16 mois. L'objectif principal de l'essai était de confirmer que le traitement par Rybelsus® n'entraîne pas une augmentation inacceptable du risque cardiovasculaire comparativement au placebo (c.-à-d. éliminer un risque excédentaire de 80 %) chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires. Pour ce faire, on a démontré que la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du rapport de risques instantanés pour Rybelsus® relativement au placebo est inférieure à 1,8 lorsqu'on compare le délai avant la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ÉCIM). Un ÉCIM était défini comme un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non mortel ou un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel.

Les patients admissibles à l'étude : 1) étaient âgés de 50 ans ou plus et présentaient une maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou artérielle périphérique établie et stable, une maladie rénale chronique ou une insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la NYHA; ou 2)

étaient âgés de 60 ans ou plus et présentaient au moins l'un des facteurs de risque suivants : microalbuminurie/protéinurie, hypertension et hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction systolique ou diastolique ventriculaire gauche et un indice tibio-brachial < 0,9. Au total, 1 797 patients (56,5 %) avaient une maladie cardiovasculaire établie sans maladie rénale chronique, 354 (11,1 %) présentaient une maladie rénale chronique uniquement et 544 (17,1 %) souffraient d'une maladie cardiovasculaire et d'une maladie rénale; 488 patients (15,3 %) avaient des facteurs de risque uniquement. L'âge moyen au départ était de 66 ans et 68 % des patients étaient des hommes. La durée moyenne du diabète était de 14,9 ans et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Dans l'ensemble, 72 % des patients étaient de race blanche, 6 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 20 % étaient d'origine asiatique; 16 % ont signalé être d'origine hispanique ou latino-américaine. Les maladies concomitantes dont souffraient les patients de cet essai comprenaient les suivantes, sans toutefois s'y limiter : insuffisance cardiaque (de classe I, II ou III selon la NYHA) (12 %), antécédents d'accident ischémique cérébral (8 %) et antécédents d'infarctus du myocarde (36 %). Au total, 99,7 % des patients ont terminé l'essai; on connaissait le statut vital de 100 % des patients à la fin de l'essai.

Pendant la durée d'observation moyenne de 16 mois, la proportion de patients qui ont présenté au moins un ÉCIM était de 61/1 591 (3,8 %) pour Rybelsus[®] et de 76/1 592 (4,8 %) pour le placebo. Le rapport des risques instantanés estimé des ÉCIM associés à Rybelsus[®] relativement au placebo était de 0,79 avec un intervalle de confiance à 95 % de (0,57; 1,11) (voir la [Figure 1](#)). On n'a observé aucune augmentation du risque d'ÉCIM avec Rybelsus[®].

Les résultats, y compris la contribution de chaque composante au critère d'évaluation principal combiné, sont présentés à la [Figure 1](#).

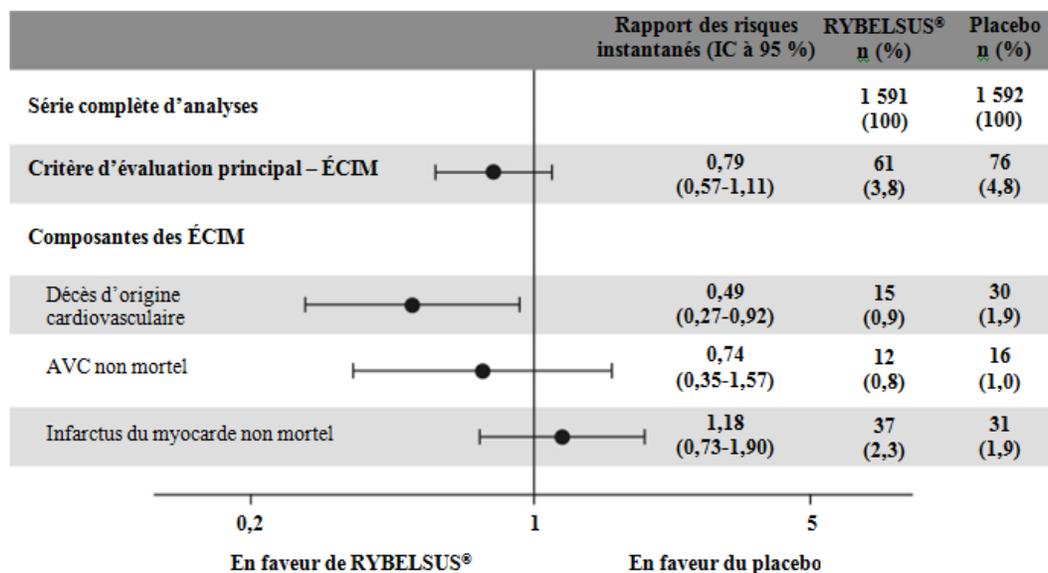


Figure 1 Effet du traitement relativement au critère d'évaluation principal combiné, l'ÉCIM, et à ses composantes (PIONEER 6)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie et innocuité

Sémaqlutide par voie sous-cutanée

Les effets aigus du sémaqlutide 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 sémaqlutide a généralement été bien toléré, mais il a entraîné les effets à médiation pharmacologique suivants chez le rat : démarche anormale (marche sur les orteils), diminution de la réponse au toucher, passivité, museau sale, léthargie, horripilation et augmentation aiguë et temporaire de la diurèse. Ces effets sont survenus avec des doses équivalentes à l'exposition chez l'humain (C_{max}) à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). Chez le singe, aucun effet indésirable aigu sur la fonction cardiovasculaire n'a été observé à des doses allant jusqu'à 27 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.

Toxicité générale

Des études de toxicité à doses répétées portant sur le sémaqlutide administré par voie orale et sous-cutanée ont été menées chez des souris (par voie sous-cutanée uniquement), des rats et des singes. Dans le cadre des études sur le traitement oral, le sémaqlutide a été administré dans une préparation contenant l'excipient SNAC qui facilite l'absorption du sémaqlutide après une administration orale. 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.

Sémaqlutide par voie orale

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines, des rats ont reçu par voie orale 6, 20 et 60 mg/kg/jour de sémaqlutide (exposition inférieure, et exposition 1 et 9 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH) administré en concomitance avec 90, 300 et 900 mg/kg/jour de SNAC, respectivement. Les groupes témoins comprenaient un groupe témoin négatif recevant un solvant ainsi que des groupes recevant du SNAC seul aux mêmes doses. Un décès prématuré a été observé chez deux femelles du groupe recevant le sémaqlutide par voie orale à la dose élevée, ce qui a été attribué à des effets pharmacodynamiques exagérés du sémaqlutide sur la consommation alimentaire et le poids corporel. Un décès prématuré a également été observé chez 8 femelles et 3 mâles au total qui ont reçu ≥ 300 mg/kg/jour de SNAC seul (voir ci-dessous pour une discussion plus approfondie). On a établi la DSENO pour la toxicité orale du SNAC seul à 90 mg/kg/jour sur la base des décès liés au SNAC à des doses plus élevées. On a établi la DSENO pour la toxicité orale du sémaqlutide combiné au SNAC à 6 mg/kg/jour de sémaqlutide avec 90 mg/kg/jour de SNAC sur la base de la DSENO du SNAC.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 6 semaines, des singes cynomolgus ont reçu par voie orale 5 et 10 mg/kg/jour de sémaqlutide (exposition 1,3 et 8 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH) administré avec 78 et 157 mg/kg/jour de SNAC,

respectivement. En l'absence d'effets indésirables, on a établi la DSENO à 10 mg/kg/jour de sémaglutide avec 157 mg/kg/jour de SNAC.

Sémaglutide par voie sous-cutanée

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines, des souris ont reçu du sémaglutide par voie sous-cutanée à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour (exposition 33, 109 et 332 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH de 14 mg, selon l'ASC). 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 de 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 du sémaglutide par voie sous-cutanée à des doses de 0,03, 0,13 et 0,6 mg/kg/jour (exposition 2,6, 11 et 52 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH). En l'absence de résultats indésirables, on a établi la DSENO à 0,6 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 52 semaines, des singes cynomolgus ont reçu du sémaglutide par voie sous-cutanée à des doses de 0,01, 0,06 et 0,36 mg/kg deux fois par semaine (exposition 1,4, 8,8 et 52 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH). Des électrocardiogrammes (ECG) ont révélé un bloc de branche gauche persistant aux semaines 26 et 52 chez une femelle recevant la dose élevée. De plus, une histopathologie a révélé une vacuolisation multifocale du myocarde, accompagnée d'une caryomégalie, dans le ventricule gauche d'un mâle recevant la dose élevée. Comme on n'a pas pu exclure la possibilité que ces résultats soient liés au traitement, on a établi la DSENO à 0,06 mg/kg deux fois par semaine.

SNAC

On a observé que des doses élevées de SNAC (≥ 300 mg/kg) causaient des signes cliniques indésirables et/ou une mortalité chez les souris, les rats et les singes lors d'études distinctes sur l'administration par voie orale d'une dose unique et de doses répétées réalisées avec le SNAC seul. Dans ces études, les signes cliniques consistaient généralement en une apathie, une respiration anormale, une posture anormale du corps, des yeux mi-clos, une réduction de la vigilance, de la réaction de sursaut, de la réponse au toucher et du tonus, une posture voûtée, une passivité, une perte du réflexe de redressement, et dans certains cas, des convulsions. Chez le singe, les signes cliniques observés correspondaient à une hypoglycémie; une diminution de la glycémie a été observée dans une étude à la dose de 1 800 mg/kg/jour. Des diminutions des taux de glucose dans le plasma et le LCR ont également été observées chez le rat à des doses pour lesquelles on a observé des signes cliniques et des cas de mortalité.

Cancérogénicité

Sémaglutide par voie sous-cutanée

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 cancérogénicité de 2 ans menée chez des souris CD-1, des doses sous-cutanées de 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour de sémaglutide (exposition 8,8, 33 et 113 fois supérieure à celle 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 de sémaglutide (exposition 3,2, 8,8 et 33 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH) ont été administrées aux femelles. Des taux d'incidence 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 d'incidence 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 de DSENO pour cette étude.

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité 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 de sémaglutide ont été administrées (exposition inférieure, exposition inférieure, et exposition 1,8 et 11 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH). Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie focale des cellules C de la thyroïde a été observée chez les mâles à toutes les doses. Une augmentation statistiquement significative des adénomes des cellules C de la thyroïde a été observée chez les mâles et les femelles à toutes les doses, et une augmentation statistiquement significative des carcinomes des cellules C de la thyroïde a été observée chez les mâles à $\geq 0,01$ mg/kg/jour et chez les femelles à 0,1 mg/kg/jour. Les augmentations des fréquences d'adénomes et de carcinomes des cellules C de la thyroïde étaient largement proportionnelles à la dose. On n'a pas pu déterminer de 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 cancérogénicité 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](#), Cancérogenèse et mutagenèse).

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

Génotoxicité

Sémaglutide par voie sous-cutanée

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.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Sémaglutide par voie sous-cutanée

Dans le cadre d'une étude de toxicité combinée 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 de sémaglutide (exposition inférieure, exposition inférieure, et exposition 1,7 fois supérieure à celle 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 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 de sémaglutide (exposition inférieure, exposition inférieure, et exposition 4,4 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH) à des lapines pendant l'organogenèse, c.-à-d. du JG6 au JG19. Le sémaglutide a entraîné une réduction marquée du gain de poids corporel maternel ainsi que de la consommation d'eau et d'aliments. Le sémaglutide a entraîné une augmentation du nombre de pertes post-implantation et une fréquence accrue d'ossification incomplète des métacarpes (variation squelettique) aux doses moyenne et élevée, ainsi qu'une augmentation de la fréquence d'autres anomalies squelettiques mineures et non nuisibles à tous les niveaux de doses. On a également observé une fréquence accrue d'anomalies viscérales mineures, qui consistaient en une dilatation du bassin du rein à la dose élevée, ainsi qu'une augmentation de la fréquence d'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), des cas de malformation cardiaque (dilatation du tronc pulmonaire), d'absence de rein ou d'uretère, d'absence de glandes surrénales et de 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 de sémaglutide (exposition 1,9, 9,9 et 29 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH) à des singes gravides tous les trois 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 trois 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 de sémaglutide (exposition 1,3, 6 et 14 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH) à des singes gravides tous les trois 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 ils 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 trois jours pour la toxicité du sémaglutide sur le développement chez le singe cynomolgus.

SNAC

Dans une étude de développement prénatal et postnatal sur le SNAC seul, des rates gravides ont reçu par voie orale 1 000 mg/kg/jour de SNAC du JG7 jusqu'au jour 20 après la naissance. Le SNAC a prolongé la durée de gestation (3 %), a augmenté le nombre de rates avec des petits mort-nés (46 % comparativement à 21 % dans le groupe témoin recevant un solvant) et a augmenté le nombre de petits retrouvés morts entre le jour 2 et le jour 4 après la naissance. On n'a pas pu établir de DSENO pour cette étude en raison de la fœtotoxicité à la dose testée.

Toxicité juvénile

Sémaglutide par voie sous-cutanée

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 de sémaglutide (exposition 1,3, 10 et 43 fois supérieure à celle chez l'humain à la DMRH) ont été administrées à de jeunes rats, du jour 21 au jour 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^{PR}**RYBELSUS**[®]

comprimés de sémaglutide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Rybelsus**[®] et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Rybelsus**[®].

Pour quoi Rybelsus[®] est-il utilisé?

Rybelsus[®] contient du sémaglutide, une substance active. Il est utilisé pour abaisser la glycémie (glucose) chez les adultes atteints de diabète de type 2.

- Rybelsus[®] 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.
- Rybelsus[®] 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.

Comment Rybelsus[®] agit-il?

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

Quels sont les ingrédients dans Rybelsus[®]?

Ingrédient médicamenteux : sémaglutide

Ingrédients non médicamenteux : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone K 90, salcaprozate de sodium (SNAC)

Rybelsus[®] est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Les comprimés de 3 mg sont blancs à jaune pâle, de forme ovale et portent le chiffre « 3 » d'un côté et l'inscription « novo » de l'autre. Ils sont présentés dans une boîte de couleur verte et dans des plaquettes alvéolées.

Les comprimés de 7 mg sont blancs à jaune pâle, de forme ovale et portent le chiffre « 7 » d'un côté et l'inscription « novo » de l'autre. Ils sont présentés dans une boîte de couleur rouge et dans des plaquettes alvéolées.

Les comprimés de 14 mg sont blancs à jaune pâle, de forme ovale et portent le chiffre « 14 » d'un côté et l'inscription « novo » de l'autre. Ils sont présentés dans une boîte de couleur bleue et dans des plaquettes alvéolées.

Ne prenez pas Rybelsus® 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 Rybelsus®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables 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, ou vous êtes atteint d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2;
- vous êtes atteint de diabète de type 1 (maladie qui survient lorsque votre organisme ne produit pas d'insuline);
- vous présentez une acidocétose diabétique (augmentation de la concentration de cétones dans le sang ou l'urine);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à Rybelsus®;
- votre fréquence cardiaque est élevée (pouls rapide);
- vous avez déjà été atteint d'une pancréatite;
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter;
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale terminale;
- vous présentez des problèmes gastro-intestinaux (digestifs), notamment des vomissements intenses, de la diarrhée ou une déshydratation;
- vous avez des problèmes au foie ou à la vésicule biliaire;
- vous êtes atteint de rétinopathie diabétique.

Autres mises en garde à connaître :Enfants et adolescents

Rybelsus® 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 de le devenir. Rybelsus® 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 Rybelsus®, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous utilisez ce médicament en association avec une sulfonylurée ou de l'insuline, une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut se produire, ce qui peut réduire votre

capacité à vous concentrer. Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines si vous présentez des signes d'hypoglycémie. Consultez votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements.

Vous pourriez vous sentir étourdi en prenant Rybelsus®, surtout si votre dose est augmentée. Si vous ressentez des étourdissements, évitez de conduire 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 l'appareil digestif, y compris la déshydratation

Durant le traitement par ce médicament, 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 important de boire beaucoup de liquides pour prévenir une déshydratation, surtout si vous présentez des problèmes rénaux. Si vous avez des questions ou des préoccupations, consultez votre médecin.

Maladie oculaire liée au diabète (rétinopathie)

Une amélioration rapide de la maîtrise de la glycémie peut causer une aggravation temporaire des maladies oculaires liées au diabète. Si vous êtes atteint d'une maladie oculaire liée au diabète et que vous avez des problèmes oculaires pendant le traitement par ce médicament, consultez votre médecin.

Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)

La prise d'une sulfonilurée ou d'insuline avec Rybelsus® peut augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Votre médecin pourrait vous demander de mesurer votre glycémie. Cela l'aidera à déterminer si la dose de sulfonilurée ou d'insuline doit être modifiée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

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

- sulfonilurées;
- insuline;
- lévothyroxine : votre médecin pourrait avoir besoin de vérifier vos taux d'hormones thyroïdiennes si vous prenez Rybelsus® avec de la lévothyroxine.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Rybelsus® :

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 Rybelsus® :

- 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 Rybelsus® :

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

Suivez attentivement ces instructions :

- Prenez votre comprimé de Rybelsus® à jeun.
- Avalez votre comprimé de Rybelsus® en entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à 120 ml). Vous ne devez pas diviser, écraser ou mâcher le comprimé.
- Après avoir pris votre comprimé de Rybelsus®, attendez au moins 30 minutes avant de prendre votre premier repas ou votre première boisson de la journée, ou de prendre d'autres médicaments oraux.

Dose habituelle :

- La dose initiale est un comprimé de 3 mg une fois par jour pendant 30 jours.
- Après 30 jours d'administration d'une dose de 3 mg une fois par jour, votre médecin augmentera la dose à 7 mg une fois par jour.
- Si votre glycémie n'est pas bien maîtrisée avec une dose de 7 mg une fois par jour, votre médecin pourrait augmenter la dose à 14 mg une fois par jour.

Votre médecin vous prescrira la concentration qui vous convient. Ne modifiez pas votre dose à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé. Ne prenez pas plus d'un comprimé de Rybelsus® par jour. Ne prenez pas deux comprimés de Rybelsus® pour obtenir une dose plus élevée.

Ne cessez pas d'utiliser ce médicament sans en avoir parlé d'abord à votre médecin. Si vous arrêtez de le prendre, votre glycémie risque d'augmenter.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

Surdosage :

Si vous prenez plus de Rybelsus® que prévu, parlez-en immédiatement à votre médecin. Vous pourriez ressentir plus d'effets secondaires, comme une sensation de malaise (nausées).

Si vous pensez avoir pris trop de Rybelsus®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez tout simplement un comprimé le lendemain au matin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Rybelsus®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Rybelsus®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Très courant – 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;
- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) lorsque ce médicament est utilisé avec de l'insuline ou des sulfonylurées.

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.

Une hypoglycémie est plus susceptible de se produire si vous prenez également une sulfonylurée ou de l'insuline. Il est possible que votre médecin réduise votre dose de ces médicaments avant que vous commenciez à utiliser Rybelsus®.

Courant – pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10 :

- vomissements;
- maux d'estomac ou indigestion;
- inflammation de l'estomac (« gastrite »), dont les signes comprennent des douleurs à l'estomac, une sensation de malaise (nausées) et des vomissements;
- reflux ou brûlures d'estomac, aussi appelés « reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique »;
- douleurs à l'estomac;
- ballonnements;
- constipation;
- modification du goût des aliments et des boissons;
- fatigue;
- perte d'appétit;
- gaz (flatulences);
- augmentation du taux d'enzymes pancréatiques (lipase et amylase);
- étourdissements.

Peu courant – pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 100 :

- perte de poids;
- calculs biliaires;
- éructations;
- pouls rapide;
- réactions allergiques telles qu'éruptions cutanées, démangeaisons ou urticaire;
- retard dans l'évacuation de l'estomac;

- iléus (occlusion intestinale, une forme grave de constipation accompagnée d'autres symptômes comme des douleurs à l'estomac, des ballonnements, des vomissements, etc).

Rare – pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 1 000 :

- réactions allergiques graves (réactions anaphylactiques). Vous devez immédiatement obtenir des soins médicaux et informer votre médecin si vous avez des symptômes tels que de la difficulté à respirer, une enflure du visage et de la gorge, une respiration sifflante, un rythme cardiaque rapide, la peau pâle et froide au toucher, des étourdissements ou une sensation de faiblesse.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Complications liées à une rétinopathie diabétique – complications d'une maladie oculaire liée au diabète ou de troubles oculaires liés au diabète		√	
PEU COURANT			
Pancréatite (douleur intense et persistante à l'estomac pouvant indiquer une inflammation du pancréas)		√	√
Symptômes d'hypoglycémie grave* (taux de sucre bas) : sentiment de confusion, convulsions et évanouissement		√	
RARE			
Symptômes d'une réaction allergique grave (réaction anaphylactique) : difficulté à respirer, enflure du visage et de la gorge et rythme cardiaque rapide		√	√

* Le risque d'hypoglycémie grave est plus élevé en fonction des autres médicaments contre le diabète que vous prenez.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette alvéolée et sur la boîte (après EXP). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conservez Rybelsus® à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Conservez Rybelsus® dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité et de la lumière. Conservez le comprimé dans sa plaquette alvéolée jusqu'à ce que vous soyez prêt à le prendre, car le fait de retirer le médicament trop tôt de son emballage peut l'empêcher d'agir comme prévu.

Si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou présente des traces de manipulation, n'utilisez pas ce médicament.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Rybelsus® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.novonordisk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 465-4334.

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 15 février 2024

© 2024

Novo Nordisk Canada Inc.