Monographie de produit

Avec renseignements destinés aux patient·e·s

[PR]WEGOVY®

sémaglutide injection

Solution pour injection sous-cutanée dans un stylo prérempli

Produit par la technologie de l'ADN recombinant dans *Saccharomyces cerevisiae*

Stylo prérempli à usage unique permettant d'injecter des doses de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg ou 2,4 mg

0,25 mg/stylo (0,25 mg/0,5 mL)
0,5 mg/stylo (0,5 mg/0,5 mL)
1 mg/stylo (1 mg/0,5 mL)
1,7 mg/stylo (1,7 mg/0,75 mL)
2,4 mg/stylo (2,4 mg/0,75 mL)

et

Stylo prérempli à usage multiple (FlexTouch®) permettant d'injecter des doses de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg ou 2,4 mg

1 mg/stylo (0,68 mg/mL)
2 mg/stylo (0,68 mg/mL ou 1,34 mg/mL)
4 mg/stylo (1,34 mg/mL)
6,8 mg/stylo (2,27 mg/mL)
9,6 mg/stylo (3,2 mg/mL)

Agoniste du récepteur du peptide 1 (GLP-1) analogue au glucagon

WEGOVY®, indiqué pour :

- le traitement de la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) non cirrhotique chez les adultes atteints de fibrose hépatique modérée à avancée (correspondant aux stades de fibrose F2 à F3),

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur WEGOVY®, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments.

WEGOVY®, indiqué :

- en complément d'un régime alimentaire hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids à long terme chez :

Les patients adultes présentant un indice de masse corporelle (IMC) initial de 30 kg/m^2 ou plus (obésité) ou de 27 kg/m^2 ou plus (poids excédentaire) en présence d'au moins un facteur de comorbidité liée au poids comme l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'apnée obstructive du sommeil.

Les patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant : un IMC initial au 95e percentile ou plus, selon l'âge et le sexe (obésité; voir le tableau 1); un poids corporel supérieur à 60 kg (132 lb); et une réponse inadéquate à un régime hypocalorique et à l'activité physique lorsqu'employés seuls.

- afin de réduire le risque d'infarctus du myocarde non mortel chez les adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire établie et ayant un IMC égal ou supérieur à 27 kg/m^2.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

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

Date d'approbation :
10 décembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 296143

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?
Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.
Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2025-10
1.2 Gériatrie	2024-11
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2024-11
7 Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus	2025-03
7 Mises en garde et précautions, Appareil digestif	2025-04
7 Mises en garde et précautions, Appareil digestif	2024-03
7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	2024-11
7 Mises en garde et précautions, Considérations périopératoires	2025-04
7.1.4 Personnes âgées	2024-11

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 3

Table des matières 3

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 6

1 Indications 6
1.1 Pédiatrie 6
1.2 Gériatrie 8

2 Contre-indications 8

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 9

4 Posologie et administration 9
4.1 Considérations posologiques 9
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 10
4.4 Administration 11
4.5 Dose oubliée 11

5 Surdose 12

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 12

7 Mises en garde et précautions 15
Cancérogenèse et génotoxicité 15
Appareil cardiovasculaire 15
Dépendance, tolérance et risque d'abus 16
Considérations périopératoires 18
Fonction psychiatrique 18
Fonction rénale 19
Santé reproductive 19
7.1 Populations particulières 19
7.1.1 Grossesse 19
7.1.2 Allaitement 20
7.1.3 Enfants et adolescents 20
7.1.4 Personnes âgées 20
7.1.5 Insuffisance hépatique 20
7.1.6 Insuffisance rénale 20

8 Effets indésirables 21
8.1 Aperçu des effets indésirables 21
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 21
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 26
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 26
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 27
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 27
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 27

9 Interactions médicamenteuses 28
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 28
9.4 Interactions médicament-médicament 28
9.5 Interactions médicament-aliment 29
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 29
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 29

10 Pharmacologie clinique 30
10.1 Mode d'action 30
10.2 Pharmacodynamie 30
10.3 Pharmacocinétique 31
10.4 Immunogénicité 33

11 Conservation, stabilité et mise au rebut 33

12 Particularités de manipulation du produit 34

Partie 2 : Renseignements scientifiques 35

13 Renseignements pharmaceutiques 35

14 Études cliniques 35
14.1 Études cliniques par indication 35
Gestion du poids à long terme chez les adultes 36
Gestion du poids à long terme chez les adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) 51
Réduction du risque d'infarctus du myocarde non mortel 54
Stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) non cirrhotique chez des adultes atteints de fibrose hépatique modérée à avancée 58
Tableau 19 Résultats sur l'efficacité à la semaine 72 chez des patients adultes atteints de MASH non cirrhotique avec fibrose de stade 2 ou de stade 3 dans le cadre de l'étude ESSENCE 60
15 Microbiologie 61
Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux. 61
16 Toxicologie non clinique 61
Renseignements destinés aux patient·e·s 65

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

WEGOVY® (sémaglutide injection) est indiqué :

- en complément d'un régime alimentaire hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids à long terme chez :
  - Les patients adultes présentant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :
    - 30 kg/m^2 ou plus (obésité) ou
    - 27 kg/m^2 ou plus (poids excédentaire) en présence d'au moins un facteur de comorbidité liée au poids comme l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'apnée obstructive du sommeil.
  - Les patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant :
    - un IMC initial au 95e percentile ou plus, selon l'âge et le sexe (obésité; voir le Tableau 1);
    - un poids corporel supérieur à 60 kg (132 lb); et
    - une réponse inadéquate à un régime hypocalorique et à l'activité physique lorsqu'employés seuls.
- afin de réduire le risque d'infarctus du myocarde non mortel chez les adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire établie et ayant un IMC égal ou supérieur à 27 kg/m^2.
- pour le traitement de la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) non cirrhotique chez les adultes atteints de fibrose hépatique modérée à avancée (correspondant aux stades de fibrose F2 à F3).

L'indication pour le traitement de la MASH chez les adultes atteints de fibrose hépatique modérée à avancée (correspondant aux stades de fibrose F2 à F3) est autorisée conformément à la politique sur les AC-C sur la base d'améliorations histopathologiques. Le maintien de l'approbation de cette indication peut dépendre de la vérification et de la description des bienfaits cliniques dans un essai de confirmation.

Limites d'utilisation

- WEGOVY® ne doit pas être utilisé en association avec tout autre médicament contenant du sémaglutide (p. ex., Ozempic® et Rybelsus®) ou tout autre agoniste du récepteur du GLP-1.
- L'efficacité et l'innocuité de WEGOVY® en association avec d'autres produits destinés à la gestion du poids, y compris les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre et les préparations à base de plantes, n'ont pas été établies.
- WEGOVY® n'est pas indiqué pour le traitement du diabète de type 1 ou de l'acidocétose diabétique.
- Les données sur l'innocuité et l'efficacité chez les enfants (âgés de 12 à moins de 18 ans) atteints de diabète de type 2 sont limitées (voir les sections 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents,14 Études cliniques).

1.1 Pédiatrie

Gestion du poids :

Pédiatrie (de 12 à moins de 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de WEGOVY® chez les patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication

d'utilisation chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de WEGOVY® chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans présentant des causes secondaires d'obésité (c.-à-d. des causes hypothalamiques, monogéniques ou endocriniennes) n'ont pas fait l'objet d'études.

Le Tableau 1 présente les seuils d'admissibilité au traitement en fonction de l'âge et du sexe.

Tableau 1 – Seuils d'IMC (kg/m^2) pour l'obésité (≥ 95e percentile) selon le sexe et l'âge chez les patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans[1]

Âge (années)	Indice de masse corporelle – 95e percentile	
	Garçons	Filles
12,0	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13,0	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14,0	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15,0	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16,0	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17,0	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

[1] Critères des Centers for Disease Control des États-Unis

Réduction du risque d'infarctus du myocarde non mortel

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

MASH

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : dans les essais cliniques de phase IIIa sur WEGOVY® portant sur la gestion du poids, 233 (9,0 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 65 à 74 ans et 23 (1 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'essai SELECT sur les effets cardiovasculaires, 2 656 (30 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 65 à 74 ans et 703 (8,0 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 75 ans ou plus. L'exposition des patients âgés de plus de 85 ans est limitée. Aucune différence globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez les personnes âgées ne peut être exclue (voir aussi la section 7.1.4 Personnes âgées).

Dans l'essai clinique sur WEGOVY® mené chez des patients atteints de MASH, 138 (25,8 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 65 ans ou plus (voir la section 14 Études cliniques). L'exposition des patients atteints de MASH âgés de plus de 75 ans est limitée. Aucune différence globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez les personnes âgées ne peut être exclue.

2 Contre-indications

- WEGOVY® est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à

tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, « Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement ». Voir aussi les sections7 Mises en garde et précautions et 8 Effets indésirables.

- WEGOVY® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) et chez les patients atteints d'une adénomatose pluriendocrinienne de type 2 (voir les sections3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes et 7 Mises en garde et précautions).
- WEGOVY® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes qui allaitent (voir la section 7.1.1 Grossesse ou 7.1.2 Allaitement).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Chez les rongeurs, le sémaglutide provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde de façon proportionnelle à la dose et de façon proportionnelle à la durée du traitement à des expositions cliniquement pertinentes. On ignore si WEGOVY® peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT), chez l'humain, car la pertinence chez l'humain des cas de tumeurs des cellules C de la thyroïde provoquées par le sémaglutide observés chez les rongeurs n'a pas été déterminée (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 16 Microbiologie
- Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.
- Toxicologie non clinique).
- WEGOVY® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de CMT ou chez les patients atteints d'une adénomatose pluriendocrinienne de type 2. Informez les patients du risque possible de CMT associé à l'utilisation de WEGOVY® et des symptômes des tumeurs de la thyroïde (p. ex., masse dans le cou, dysphagie, dyspnée et enrouement persistant). L'utilité d'une surveillance régulière du taux sérique de calcitonine ou du recours à une échographie thyroïdienne est incertaine pour la détection précoce du CMT chez les patients

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- WEGOVY® ne doit pas être utilisé en association avec tout autre médicament contenant du sémaglutide (p. ex. Ozempic® et Rybelsus®) ou tout autre agoniste du récepteur du GLP-1.
- Chez les patients atteints de diabète de type 2, surveiller la glycémie avant et pendant le traitement par WEGOVY®. L'interruption de WEGOVY® chez ces patients peut entraîner une augmentation de la glycémie. Les données sur l'innocuité et l'efficacité chez les enfants (âgés de 12 à moins de 18 ans) atteints de diabète de type 2 sont limitées (voir les sections 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, 14 Études cliniques).
- WEGOVY® ne remplace pas l'insuline.
- Il faut cesser l'administration de WEGOVY® en cas de grossesse, de pancréatite aiguë ou de réactions d'hypersensibilité.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes et enfants (âgés de 12 ans ou plus)
La dose thérapeutique et d'entretien de 2,4 mg de sémaglutide une fois par semaine est atteinte en commençant par une dose de 0,25 mg, puis en suivant un schéma d'augmentation progressive de la dose, avec une augmentation de la dose toutes les 4 semaines (pour atteindre des doses de 0,5, 1, 1,7 et 2,4 mg/semaine) jusqu'à ce que la dose thérapeutique/d'entretien de 2,4 mg une fois par semaine soit atteinte après 16 semaines, comme indiqué dans le Tableau . Suivez les indications d'augmentation progressive de la dose pour réduire la probabilité de symptômes gastro-intestinaux. Si les patients ne tolèrent pas une dose pendant l'augmentation progressive de la dose, envisagez de retarder l'augmentation progressive de la dose pendant 4 semaines.

Tableau 2 Calendrier d'augmentation progressive de la dose

Semaines 1 à 4	Semaines 5 à 8	Semaines 9 à 12	Semaines 13 à 16	Semaine 17 et plus
Augmentation progressive de la dose				Dose thérapeutique/d'entretien
0,25 mg	0,5 mg	1 mg	1,7 mg	2,4 mg

Adultes (âgés de 18 ans ou plus)
Si les patients ne tolèrent pas la dose thérapeutique/d'entretien de 2,4 mg, la dose peut être temporairement réduite à 1,7 mg par semaine, pendant un maximum de 4 semaines. Chez les patients, l'augmentation progressive doit reprendre jusqu'à l'atteinte de la dose thérapeutique/d'entretien de 2,4 mg.

Enfants (de 12 à moins de 18 ans)
Pour les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, il faut utiliser le même calendrier d'augmentation progressive de la dose que celui des adultes (voir le Tableau). Les patients doivent chercher à atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg une fois par semaine en suivant le calendrier d'augmentation progressive de la dose du tableau 2.

Si les patients ne peuvent pas atteindre la dose de 2,4 mg ou ne tolèrent pas la dose de 2,4 mg, ceux-ci peuvent continuer à prendre la dose de 1,7 mg une fois par semaine. Cessez le traitement par WEGOVY® si le patient ne peut pas tolérer la dose de 1,7 mg une fois par semaine. Évaluez l'évolution du patient et réévaluez la poursuite du traitement après 12 semaines de traitement d'entretien à la dose de 2,4 mg ou à la dose maximale tolérée; les patients qui ne présentent pas de progression après 12 semaines de traitement d'entretien sont moins susceptibles d'obtenir et de maintenir une amélioration cliniquement significative de l'IMC avec la poursuite du traitement.

Patients atteints de diabète de type 2
Les patients atteints de diabète de type 2 qui prennent des sulfonylurées ou de l'insuline présentent un risque accru d'hypoglycémie lorsqu'ils prennent WEGOVY®. Lors de l'instauration de WEGOVY®, on doit envisager de réduire la dose d'insuline ou de sécrétagogues de l'insuline (comme les sulfonylurées) administrée en concomitance pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 8 Effets indésirables).

Personnes âgées (> 65 ans)
Selon la modélisation pharmacocinétique de population, aucune modification posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir la section 10 Pharmacologie clinique). L'expérience

thérapeutique de WEGOVY® est limitée chez les patients âgés de ≥ 85 ans.

Enfants (< 12 ans)
L'efficacité et l'innocuité de WEGOVY® pour la gestion du poids à long terme n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans. WEGOVY® n'est pas indiqué pour le traitement des patients pédiatriques de moins de 12 ans.

L'efficacité et l'innocuité de WEGOVY® chez les enfants et les adolescents atteints de MASH ou pour la réduction du risque d'infarctus du myocarde non mortel chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

Patients atteints d'insuffisance rénale
Selon la modélisation pharmacocinétique de population, aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section 10 Pharmacologie clinique). L'utilisation de WEGOVY® n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale, Insuffisance rénale aiguë et la section 10 Pharmacologie clinique).

Patients atteints d'insuffisance hépatique (classes A, B ou C de Child-Pugh)
L'efficacité et l'innocuité de WEGOVY® n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, WEGOVY® doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir la section 10 Pharmacologie clinique).

4.4 Administration

La solution de WEGOVY® doit être inspectée visuellement avant chaque injection et doit être limpide, incolore et exempte de particules. Il ne faut pas utiliser WEGOVY® si des particules ou une coloration sont observées.

On doit administrer WEGOVY® par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. Il faut changer (c.-à-d. effectuer une rotation) de point d'injection pour chaque administration. Il est possible de changer le moment de la journée où on administre l'injection et le point d'injection sans devoir modifier la dose. Il ne faut pas administrer WEGOVY® par voie intraveineuse ou intramusculaire.

On doit administrer WEGOVY® une fois par semaine, le même jour chaque semaine, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire, pourvu que le délai entre deux doses soit d'un minimum de 3 jours (≥ 72 heures).

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose et que la prochaine dose prévue doit être administrée dans un délai d'au moins 2 jours (48 heures), demandez-lui de prendre WEGOVY® dès que possible. Si un patient oublie une dose et que la prochaine dose prévue doit être administrée dans un délai de moins de 2 jours (48 heures), informez-le qu'il ne doit pas prendre cette dose de WEGOVY®. Les patients peuvent ensuite reprendre leur traitement une fois par semaine comme prévu.

Si un patient manque plus de 2 doses consécutives de WEGOVY®, informez-le de reprendre la

posologie comme prévu ou, au besoin, demandez-lui de réamorcer WEGOVY® conformément au calendrier d'augmentation progressive de la dose, ce qui peut réduire la fréquence des symptômes gastro-intestinaux associés à la reprise du traitement.

5 Surdose

Une surdose de sémaglutide ou d'autres agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à une hypoglycémie grave, des nausées graves et des vomissements graves pouvant entraîner une déshydratation. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour une surdose de WEGOVY®. En cas de surdosage, il faut observer les signes cliniques et le traitement de soutien approprié doit être instauré en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient. Une période prolongée d'observation et de traitement pour ces symptômes peut être nécessaire, en tenant compte de la longue demi-vie du sémaglutide, soit d'environ 1 semaine.

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

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution injectable dans un stylo jetable prérempli à usage unique et à dose fixe 0,25 mg/stylo (0,25 mg/0,5 mL) 0,5 mg/stylo (0,5 mg/0,5 mL) 1 mg/stylo (1 mg/0,5 mL) 1,7 mg/stylo (1,7 mg/0,75 mL) 2,4 mg/stylo (2,4 mg/0,75 mL)	Acide hydrochlorique, chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium, phosphate disodique dihydraté
Sous-cutanée	Solution injectable dans un stylo jetable prérempli à usage multiple et à dose fixe (FlexTouch®) 1 mg/stylo (0,68 mg/mL) 2 mg/stylo (0,68 mg/mL ou 1,34 mg/mL) 4 mg/stylo (1,34 mg/mL) 6,8 mg/stylo (2,27 mg/mL) 9,6 mg/stylo (3,2 mg/mL)	Acide hydrochlorique, eau pour injection, hydroxyde de sodium, phénol, phosphate disodique dihydraté, propylène glycol

WEGOVY® est une solution isotonique limpide et incolore; pH = 7,4.

Stylo à usage unique

Stylo permettant d'injecter des doses de 0,25 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage unique et à dose fixe. Un mL de solution contient 0,5 mg de sémaglutide. Un stylo prérempli contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,5 mL.

Stylo permettant d'injecter des doses de 0,5 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage unique et à dose fixe. Un mL de solution contient 1 mg de sémaglutide. Un stylo prérempli contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,5 mL.

Stylo permettant d'injecter des doses de 1 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage unique et à dose fixe. Un mL de solution contient 2 mg de sémaglutide. Un stylo prérempli contient 1 mg de sémaglutide dans 0,5 mL.

Stylo permettant d'injecter des doses de 1,7 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage unique et à dose fixe. Un mL de solution contient 2,27 mg de sémaglutide. Un stylo prérempli contient 1,7 mg de sémaglutide dans 0,75 mL.

Stylo permettant d'injecter des doses de 2,4 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage unique et à dose fixe. Un mL de solution contient 3,2 mg de sémaglutide. Un

stylo prérempli contient 2,4 mg de sémaglutide dans 0,75 mL.

L'emballage primaire contient une seringue en verre de 1 mL (verre de type I) avec aiguille fixe en acier inoxydable, un protecteur d'aiguille rigide (type II/polyisoprène) et un piston en caoutchouc (type I/chlorobutyle).

WEGOVY® est disponible dans les formats d'emballage suivants contenant des stylos prérempli jetables et à usage unique :

- 4 stylos x 0,25 mg
- 4 stylos x 0,5 mg
- 4 stylos x 1 mg
- 4 stylos x 1,7 mg
- 4 stylos x 2,4 mg

Stylo à usage multiple

Stylo permettant d'injecter des doses de 0,25 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage multiple (FlexTouch®). Un mL de solution contient 0,68 mg de sémaglutide. Un stylo prérempli contient 1 mg de sémaglutide dans 1,5 mL de solution.

Stylo permettant d'injecter des doses de 0,5 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage multiple (FlexTouch®). Un mL de solution contient 0,68 mg ou 1,34 mg de sémaglutide. Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 3 mL ou 1,5 mL de solution.

Stylo permettant d'injecter des doses de 1 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage multiple (FlexTouch®). Un mL de solution contient 1,34 mg de sémaglutide. Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution.

Stylo permettant d'injecter des doses de 1,7 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage multiple (FlexTouch®). Un mL de solution contient 2,27 mg de sémaglutide. Un stylo prérempli contient 6,8 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution.

Stylo permettant d'injecter des doses de 2,4 mg : WEGOVY® est offert dans un stylo prérempli jetable à usage multiple (FlexTouch®). Un mL de solution contient 3,2 mg de sémaglutide. Un stylo prérempli contient 9,6 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution.

Chaque stylo contient quatre doses. Les patients ne doivent à aucun moment administrer le volume complet du stylo.

L'emballage primaire contient une cartouche en verre de 1,5 mL ou de 3 mL (verre de type I) fermée à une extrémité par un piston en caoutchouc (type I/chlorobutyle) et à l'autre extrémité par un capuchon en aluminium comportant un disque en caoutchouc (type I/bromobutyl/isoprène). La cartouche est assemblée dans un stylo prérempli jetable à usage multiple fait de polypropylène, de polyoxyméthylène, de polycarbonate et d'acrylonitrile butadiène styrène.

Des aiguilles jetables sont incluses dans l'emballage de WEGOVY® (FlexTouch®).

WEGOVY® est disponible dans les formats d'emballage suivants contenant des stylos prérempli jetables à usage multiple (FlexTouch®) :

- 1 stylo x 0,25 mg/dose (permettant d'injecter 4 doses) et 4 aiguilles jetables

- 1 stylo x 0,5 mg/dose (permettant d'injecter 4 doses) et 4 aiguilles jetables
- 1 stylo x 1 mg/dose (permettant d'injecter 4 doses) et 4 aiguilles jetables
- 1 stylo x 1,7 mg/dose (permettant d'injecter 4 doses) et 4 aiguilles jetables
- 1 stylo x 2,4 mg/dose (permettant d'injecter 4 doses) et 4 aiguilles jetables

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3, Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Cancérogenèse et génotoxicité

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde
Le sémaglutide a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes) de façon proportionnelle à la durée du traitement chez des souris et des rats, après des expositions plasmatiques à vie cliniquement pertinentes (voir la section 15 Microbiologie
Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.
Toxicologie non clinique). On ignore si le sémaglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des CMT, chez l'humain, car les études n'ont pas permis de déterminer la pertinence chez l'humain. Les tumeurs des cellules C de la thyroïde chez les rongeurs sont un effet connu de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1.

Dans les essais cliniques, aucun cas de CMT n'a été observé chez les patients traités par WEGOVY®.

On doit informer les patients du risque possible de CMT associé à l'utilisation de WEGOVY® et des symptômes des tumeurs de la thyroïde (p. ex. masse dans le cou, dysphagie, dyspnée et enrouement persistant).

On ignore si la surveillance du taux sérique de calcitonine ou une échographie thyroïdienne réduira le risque possible de CMT. 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 WEGOVY® soit incertaine, on doit orienter ces patients vers un endocrinologue qui procédera à des évaluations plus approfondies en présence d'un taux sérique de calcitonine élevé.

WEGOVY® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de CMT et chez les patients atteints d'une adénomatose pluriendocrinienne de type 2.

Appareil cardiovasculaire

Augmentation de la fréquence cardiaque
Le sémaglutide entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, 10 Pharmacologie clinique). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des affections cardiaques pouvant être aggravées par une augmentation

de la fréquence cardiaque, comme les tachyarythmies (voir la section 9 Interactions médicamenteuses). Surveiller la fréquence cardiaque à intervalles réguliers, conformément à la pratique clinique courante. Demander aux patients d'informer leur professionnel de la santé en cas de palpitations ou de sensations de battements rapides du cœur au repos pendant le traitement par WEGOVY®. Si les patients présentent une augmentation soutenue de la fréquence cardiaque au repos, cesser le traitement par WEGOVY®.

Allongement de l'intervalle PR
Le sémaglutide entraîne un allongement de l'intervalle PR observé au moyen d'un électrocardiogramme (voir la section 10Pharmacologie 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).

Insuffisance cardiaque
Les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe IV selon la New York Heart Association (NYHA) ont été exclus des essais cliniques sur WEGOVY®. L'utilisation de WEGOVY® n'est pas recommandée chez ces patients.

Dépendance, tolérance et risque d'abus

WEGOVY® n'a pas été étudié pour son potentiel de dépendance, de tolérance et/ou d'abus, mais il peut exister un risque théorique d'occurrence d'un ou plusieurs de ces risques. Les professionnels de la santé doivent tenir compte des antécédents de consommation de médicaments du patient et effectuer un suivi approprié.

Conduite et utilisation de machines

WEGOVY® a un effet faible, voire nul, sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, des étourdissements peuvent être ressentis, principalement pendant la période d'augmentation progressive de la dose. Il faut éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines en cas d'étourdissements. Si WEGOVY® est utilisé en association avec une sulfonylurée ou une insuline, il faut aviser les patients de prendre des précautions pour éviter l'hypoglycémie s'ils conduisent ou utilisent des machines (voir la section8 Effets indésirables).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie
WEGOVY® réduit la glycémie et peut causer une hypoglycémie. Les patients atteints de diabète de type 2 qui prennent WEGOVY® avec de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (comme les sulfonylurées) peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie, y compris une hypoglycémie grave (voir la section 8 Effets indésirables). Lors de l'instauration de WEGOVY®, on doit envisager de réduire la dose d'insuline ou de sécrétagogues de l'insuline administrés en concomitance. Informer les patients sur le risque d'hypoglycémie et les signes et symptômes qui y sont associés. Chez les patients atteints de diabète de type 2, surveiller la glycémie avant de commencer le traitement par WEGOVY® et pendant le traitement par WEGOVY®. Les données sur l'innocuité et l'efficacité chez les enfants (âgés de 12 à moins de 18 ans) atteints de diabète de type 2 sont limitées (voir la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours

des études cliniques – enfants et adolescents, 14 Études cliniques).

Appareil digestif

L'utilisation de WEGOVY® peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux pouvant causer une déshydratation, qui pourrait entraîner une détérioration de la fonction rénale. Les patients doivent être informés du risque possible de déshydratation liée aux effets secondaires gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter la déplétion hydrique (voir les sections **Fonction rénale**, *Insuffisance rénale aiguë* ci-dessous et la section 8 Effets indésirables).

Retard de la vidange gastrique
L'expérience est limitée chez les patients ayant des antécédents de gastroparésie grave. Par conséquent, l'utilisation de WEGOVY® n'est pas recommandée chez ces patients.

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à une maladie gastro-intestinale grave (occlusion intestinale et iléus) (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Des événements d'occlusion intestinale et d'iléus ont été signalés dans la base de données post-commercialisation à une fréquence inconnue.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Pancréatite aiguë
Des cas de pancréatite aiguë, y compris une pancréatite hémorragique ou nécrosante fatale et non fatale, ont été observés chez des patients traités par des agonistes du récepteur du GLP-1, y compris le sémaglutide (voir la section 8 Effets indésirables). Dans les essais cliniques de phase IIIa sur WEGOVY® portant sur la gestion du poids, une pancréatite aiguë a été confirmée par décision chez 4 patients traités par WEGOVY® (0,2 cas par 100 années-patients) et chez 1 patient recevant le placebo (moins de 0,1 cas par 100 années-patients). Un cas supplémentaire de pancréatite aiguë a été confirmé chez un patient traité par WEGOVY® dans un autre essai clinique. Dans l'essai SELECT sur les effets cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par décision était de 17 (0,2 %) chez les patients traités par WEGOVY® (moins de 0,1 cas par 100 années-patients) et de 24 (0,3 %) chez les patients du groupe placebo (moins de 0,1 cas par 100 années-patients).

Après l'instauration de WEGOVY®, on doit observer attentivement les patients pour déceler les signes et les symptômes de pancréatite aiguë (y compris la douleur abdominale grave persistante, irradiant parfois vers le dos et qui peut être accompagnée ou non de vomissements). En cas de pancréatite aiguë soupçonnée, WEGOVY® doit être immédiatement interrompu et une prise en charge appropriée doit être instaurée. Si la pancréatite aiguë est confirmée, WEGOVY® ne doit pas être repris. WEGOVY® n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents de pancréatite chronique ou des antécédents récents (six derniers mois) de pancréatite aiguë; la prudence est donc de mise dans cette population.

Maladie de la vésicule biliaire aiguë
Dans les essais cliniques randomisés sur WEGOVY® menés chez l'adulte, 1,6 % des patients traités par WEGOVY® et 0,7 % des patients traités par placebo ont rapporté une cholélithiase. Une cholécystite a été signalée par 0,6 % des patients traités par WEGOVY® et 0,2 % des

patients traités par placebo. Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans, 3,8 % des patients traités par WEGOVY® ont rapporté une cholélithiase contre aucun des patients traités par placebo. Une cholécystite a été signalée par 0,8 % des patients traités par WEGOVY® et par aucun des patients traités par placebo.

Une perte de poids importante ou rapide peut augmenter le risque de cholélithiase; cependant, l'incidence de maladie de la vésicule biliaire aiguë était plus élevée chez les patients traités par WEGOVY® que chez les patients traités par placebo, même après avoir pris en compte le degré de perte de poids. Si l'on soupçonne une cholélithiase, il convient d'examiner la vésicule biliaire et d'effectuer un suivi clinique approprié (voir la section8 Effets indésirables).

Système immunitaire

Hypersensibilité/allergie
Des réactions allergiques graves, mettant la vie en danger et généralisées, y compris l'anaphylaxie, sont survenues avec le sémaglutide (voir la section 8 Effets indésirables). En cas de réaction d'hypersensibilité, le patient doit interrompre le traitement par WEGOVY® et consulter immédiatement un professionnel de la santé. Ne pas utiliser chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au sémaglutide, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant.

Fonction visuelle

Troubles de la rétine (y compris la rétinopathie diabétique) chez les patients atteints de diabète de type 2
Des troubles de la rétine, y compris la rétinopathie diabétique, ont été signalés chez des patients traités par WEGOVY® (voir la section 8 Effets indésirables). Une amélioration rapide de la maîtrise glycémique a été associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique. Les effets de la maîtrise glycémique à long terme avec le sémaglutide sur les complications de la rétinopathie diabétique n'ont pas été étudiés. On doit surveiller les patients ayant des antécédents de rétinopathie diabétique afin d'évaluer la progression de la rétinopathie diabétique.

Considérations périopératoires

Aspiration en association avec une anesthésie générale ou une sédation
WEGOVY® retarde la vidange gastrique. Des cas d'aspiration pulmonaire ont été signalés chez des patients recevant des agonistes des récepteurs du GLP-1 subissant une anesthésie générale ou une sédation. Ceci doit être pris en considération avant de réaliser de telles procédures.

Fonction psychiatrique

Comportement et idées suicidaires
Les patients ayant des antécédents de comportement suicidaire ou de trouble dépressif majeur ou ayant des antécédents récents d'idées suicidaires ont été exclus des essais cliniques sur WEGOVY®. Il ne faut pas utiliser WEGOVY® chez les patients ayant des antécédents de tentative de suicide ou d'idées suicidaires actives. Les patients traités par WEGOVY® doivent être surveillés pour déceler l'émergence ou l'aggravation d'une dépression, de pensées ou de

comportements suicidaires et/ou tout changement inhabituel d'humeur ou de comportement. On doit interrompre le traitement par WEGOVY® chez les patients qui ont des pensées ou des comportements suicidaires.

Fonction rénale

Insuffisance rénale aiguë
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 le sémaglutide. Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter un risque plus élevé de lésion rénale aiguë, mais certains de ces événements ont été signalés chez des patients ne présentant aucune maladie rénale sous-jacente connue. La majorité des événements signalés sont survenus chez des patients ayant présenté des événements gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements ou diarrhée) entraînant une déplétion volémique (voir la section 8 Effets indésirables).On doit surveiller la fonction rénale des patients ayant une insuffisance rénale qui présentent des effets indésirables gastro-intestinaux graves pouvant entraîner une déplétion volumique. On doit surveiller la fonction rénale lors de l'instauration du traitement par WEGOVY® ou de l'augmentation des doses de WEGOVY® chez les patients présentant des réactions gastro-intestinales graves.

Santé reproductive

Il est recommandé aux patientes susceptibles de devenir enceintes d'utiliser une méthode de contraception lorsqu'elles sont sous traitement par sémaglutide. Si une patiente souhaite tomber enceinte ou si elle est tombée enceinte, le traitement par sémaglutide doit être interrompu. Le traitement par sémaglutide doit être interrompu au moins deux mois avant une grossesse planifiée en raison de la longue demi-vie (voir la section 10 Pharmacologie clinique).

Fertilité
L'effet du sémaglutide sur la fertilité chez l'humain est inconnu. Chez les rates, après l'administration du sémaglutide par voie sous-cutanée, on a observé une augmentation de la durée du cycle œstral et une légère diminution du nombre d'ovulations aux doses associées à la perte de poids corporel maternel (voir la section 16 Toxicologie non clinique).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

WEGOVY® est contre-indiqué pendant la grossesse (voir la section 2 Contre-indications). La perte de poids n'offre aucun avantage à une femme enceinte et peut nuire au fœtus. Une prise de poids minimale et aucune perte de poids sont recommandées pour toutes les femmes enceintes, y compris celles qui sont déjà en surpoids ou qui sont atteintes d'obésité, en raison du gain de poids nécessaire qui se produit dans les tissus maternels pendant la grossesse. Aucune étude portant sur WEGOVY® n'a été menée auprès de femmes enceintes. Si une patiente souhaite tomber enceinte ou si elle est tombée enceinte, le traitement par le sémaglutide doit être interrompu. Le traitement par le sémaglutide doit être interrompu au moins deux mois avant une grossesse planifiée en raison de la longue demi-vie (voir la section10 Pharmacologie clinique).

Selon des études menées chez l'animal, l'utilisation de WEGOVY® pendant la grossesse peut

nuire au fœtus. Des études menées chez l'animal portant sur le sémaglutide par voie sous-cutanée ont démontré une toxicité pour la reproduction et le développement à des niveaux d'exposition inférieurs ou similaires aux niveaux d'exposition chez l'humain. Les effets indésirables sur le développement comprennent des malformations fœtales chez les rats, les lapins et les singes, ainsi que des pertes prénatales et postnatales chez les singes (voir la section 16 Toxicologie non clinique).

7.1.2 Allaitement

On ignore si WEGOVY® est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Des études menées chez l'animal ont montré que le sémaglutide est excrété dans le lait des rates en lactation. On ne peut pas exclure le risque pour un enfant allaité. Le sémaglutide est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir la section 2 Contre-indications).

7.1.3 Enfants et adolescents

L'efficacité et l'innocuité de WEGOVY® n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 12 ans. WEGOVY® n'est pas indiqué pour une utilisation chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Dans les essais cliniques de phase IIIa sur WEGOVY® portant sur la gestion du poids, 233 (9,0 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 65 à 74 ans et 23 (1 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'essai SELECT sur les effets cardiovasculaires, 2 656 (30 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 65 à 74 ans et 703 (8 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 75 ans ou plus. L'expérience thérapeutique de WEGOVY® est limitée chez les patients âgés de 85 ans ou plus. Dans l'essai clinique sur WEGOVY® mené chez des patients atteints de MASH, 138 (25,8 %) patients traités par WEGOVY® étaient âgés de 65 ans ou plus.

7.1.5 Insuffisance hépatique

L'efficacité et l'innocuité de WEGOVY® n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, WEGOVY® doit être utilisé avec prudence chez cette population de patients (voir la section 10 Pharmacologie clinique).

Patients atteints de MASH et de cirrhose du foie compensée (F4c)

Dans l'essai clinique sur WEGOVY® mené chez des patients atteints de MASH et de cirrhose compensée de stade F4 (F4c), bien que l'expérience ait été limitée, il n'y avait aucune différence apparente dans le profil d'innocuité chez ces patients rapport à la population globale atteinte de MASH dans les essais cliniques.

7.1.6 Insuffisance rénale

L'expérience de l'utilisation de WEGOVY® chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave est limitée. L'utilisation de WEGOVY® n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale de stade terminal (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale, Insuffisance rénale aiguë et la section 10 Pharmacologie Pharmacologie clinique).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais contrôlés sur la gestion du poids chez les adultes, les événements indésirables graves étaient plus fréquents avec WEGOVY® (9,7 % *vs* 6,5 %) qu'avec le placebo. Chez les patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans), des effets indésirables graves sont survenus chez 11,3 % des patients traités par WEGOVY® et 9,0 % des patients traités par un placebo.

Dans les essais cliniques contrôlés chez des adultes, 6,8 % des patients traités avec WEGOVY® et 3,2 % des patients traités avec le placebo ont abandonné prématurément le traitement de manière permanente en raison d'événements indésirables. Chez les adolescents, 4,5 % des patients ont abandonné le traitement de façon permanente en raison d'effets indésirables dans les groupes WEGOVY® et placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients adultes dans les essais cliniques (survenant chez ≥ 10 % des patients traités par WEGOVY®) étaient les nausées (44 % dans le groupe WEGOVY® *vs* 16 % dans le groupe placebo), la diarrhée (30 % *vs* 16 %), les vomissements (24 % *vs* 6,3 %), la constipation (24 % *vs* 11 %), la douleur abdominale (20 % *vs* 10 %), les maux de tête (16 % *vs* 11 %) et la fatigue (11 % *vs* 5,1 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients adolescents dans les essais cliniques étaient les nausées (42,1 % dans le groupe WEGOVY® *vs* 17,9 % dans le groupe placebo), les vomissements (36,1 % *vs* 10,4 %), la diarrhée (21,8 % *vs* 19,4 %), les maux de tête (16,5 % *vs* 16,4 %) et la douleur abdominale (15,0 % *vs* 6,0 %).

Dans l'ensemble, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les adolescents étaient comparables à ceux observés dans la population d'adultes

Les effets indésirables graves suivants sont décrits ci-dessous ou ailleurs dans la monographie du produit (voir la section 7 Mises en garde et précautions) :

- Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde
- Pancréatite aiguë
- Maladie de la vésicule biliaire aiguë
- Troubles de la rétine (y compris la rétinopathie diabétique) chez les patients atteints de diabète de type 2
- Hypoglycémie
- Lésion rénale aiguë
- Réactions d'hypersensibilité

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de WEGOVY® a été évaluée dans le cadre de trois essais à répartition aléatoire, à

double insu et contrôlés par placebo menés auprès de 2 116 patients adultes traités par le sémaglutide à 2,4 mg une fois par semaine pendant une période maximale de 68 semaines. (Voir la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents pour connaître les données chez les patients adolescents.) Les essais ont évalué la gestion du poids par le sémaglutide à 2,4 mg comme traitement d'appoint à un régime alimentaire réduit en calories et à une activité physique accrue. Les essais STEP 1 et 3 comprenaient des patients atteints d'obésité ou ayant un poids excédentaire avec au moins une comorbidité liée au poids (sans diabète de type 2). L'essai STEP 2 comprenait des patients atteints de diabète de type 2 et d'obésité ou ayant un poids excédentaire (403 patients traités par WEGOVY®). Les caractéristiques de référence comprenaient ce qui suit : sujets ayant un âge moyen de 48 ans, 71 % étaient des femmes, 72 % étaient caucasiens, 42 % étaient atteints d'hypertension, 19 % étaient atteints de diabète de type 2, 43 % étaient atteints de dyslipidémie, 28 % présentaient un IMC supérieur à 40 kg/m² et 4 % étaient atteints de maladie cardiovasculaire.

L'innocuité de WEGOVY® a également été évaluée dans l'étude SELECT, un essai sur les effets cardiovasculaires. Dans cet essai, les patients (N = 8 803) ont été exposés à WEGOVY® pendant une période médiane de 37,3 mois ou au placebo (N = 8 801) pendant une période médiane de 38,6 mois (voir la section 14 Études cliniques). La collecte de données sur l'innocuité se limitait aux événements indésirables graves, aux événements indésirables entraînant l'abandon et aux événements indésirables d'intérêt particulier. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de WEGOVY® dans l'essai SELECT était généralement semblable à celui signalé dans les essais de phase IIIa sur la gestion du poids, à quelques exceptions près (voir le Tableau et aussi les sections ci-dessous).

Dans les essais STEP HFpEF et STEP-HFpEF-DM sur WEGOVY®, les types et la fréquence des effets indésirables étaient semblables à ceux énumérés dans le tableau 4 et décrits ci-dessous.

L'innocuité de WEGOVY® a été évaluée chez des patients adultes atteints de MASH. Dans l'essai ESSENCE, 800 patients ont été exposés à WEGOVY® pendant une période médiane de 95,3 semaines et 395 patients ont été exposés au placebo pendant une période médiane de 83,1 semaines (voir la section 14.1 Études cliniques par indication). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient des troubles gastro-intestinaux, y compris les nausées, la diarrhée, la constipation et les vomissements, conformément aux autres indications approuvées de WEGOVY®. Il existe peu de renseignements sur les patients atteints de MASH et ayant un IMC < 25 kg/m² (n = 36).

Le Tableau présente des effets indésirables courants associés à l'utilisation de WEGOVY® dans le groupe d'essais contrôlés par placebo menés chez des adultes (STEP 1 à 3). Ces effets indésirables sont survenus plus fréquemment avec WEGOVY® que dans le groupe placebo et sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par WEGOVY®.

Tableau 4 Effets indésirables (quel que soit leur lien de causalité) signalés chez ≥ 1 % des patients recevant WEGOVY® (sémaglutide 2,4 mg) et plus fréquemment que dans le groupe placebo dans trois essais contrôlés par placebo de 68 semaines menés chez l'adulte (STEP 1 à 3)

	Placebo N = 1 261 %	**WEGOVY® N = 2 116 %**
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	16	44
Diarrhée	16	30
Vomissements	6,3	24
Constipation	11	24
Douleur abdominale[a]	10	20
Dyspepsie	3,2	9,0
Distension abdominale	5,1	7,0
Éructation	0,4	7,4
Flatulences	4,2	5,9
Reflux gastro-œsophagien pathologique	3,0	5,4
Gastrite[b]	1,3	3,6
Hémorroïdes	0,4	2,1
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue[c]	5,1	11
Réactions au point d'injection[d]	1,0	1,4
Troubles hépatobiliaires		
Cholélithiase	0,7	1,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	3,0	9,3
Troubles du système nerveux		
Maux de tête[e]	11	16
Étourdissements	3,8	7,7
Dysgueusie[h]	0,5	1,8
Dysesthésie[i]	1,4	2,3
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Perte de cheveux[f]	1,4	3,3
Troubles vasculaires		
Hypotension[g]	0,4	1,3

[a] Comprend la douleur abdominale, la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, la douleur gastro-intestinale, la sensibilité abdominale, la gêne abdominale et les malaises épigastriques.
[b] Comprend la gastrite chronique, la gastrite, la gastrite érosive et la gastrite reflux.
[c] Comprend la fatigue et l'asthénie.
[d] Comprend les termes privilégiés : réaction au point d'injection, prurit au point d'injection, érythème au point d'injection, inflammation au point d'injection, paresthésie au point d'injection, induration au point d'injection, enflure au point d'injection, urticaire au point d'injection et irritation au point d'injection.
[e] Comprend la migraine, la migraine avec aura et les maux de tête.
[f] Terme privilégié : alopécie.
[g] Comprend l'hypotension, l'hypotension orthostatique et la baisse de la tension artérielle.
[h] Comprend la dysgueusie et le trouble du goût.
[i] Comprend la paresthésie, l'hyperesthésie, la sensation de brûlure, l'allodynie, la dysesthésie, la sensation de brûlure cutanée, la douleur cutanée et la peau sensible.

Troubles gastro-intestinaux

Dans les essais cliniques sur la gestion du poids menés chez l'adulte, des troubles gastro-intestinaux ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par WEGOVY® que chez les patients traités par placebo (WEGOVY® : 73 %; placebo : 47 %). La plupart des épisodes de symptômes gastro-intestinaux étaient légers ou modérés, de courte durée et n'ont pas abouti à l'arrêt de WEGOVY®. Les événements de constipation étaient d'intensité légère ou modérée et de plus longue durée. Chez les patients adultes traités par WEGOVY®, la durée médiane des nausées était de 8 jours, elle était de 2 jours pour les vomissements, 3 jours pour la diarrhée et 47 jours pour la constipation (voir la section 7 Mises en garde et précautions). L'arrêt permanent du traitement à la suite d'un effet indésirable gastro-intestinal est survenu chez 4,3 % des patients traités par WEGOVY® comparativement à 0,7 % des patients recevant le placebo (voir la section 7 Mises en garde et précautions). Dans un essai clinique mené auprès de patients adolescents, les troubles gastro-intestinaux sont survenus avec une fréquence et un profil similaires à ceux observés chez l'adulte (voir la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents). L'arrêt permanent du traitement à la suite d'un effet indésirable gastro-intestinal est survenu chez 4,3 % des patients traités par WEGOVY® comparativement à 0,7 % des patients recevant le placebo (voir la section 7 Mises en garde et précautions). Dans un essai clinique mené auprès de patients adolescents, les troubles gastro-intestinaux sont survenus avec une fréquence et un profil similaires à ceux observés chez l'adulte (voir la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents).

Cholélithiase et cholécystite
Dans les essais cliniques sur la gestion du poids, une cholélithiase a été signalée chez 1,6 % des patients adultes traités par WEGOVY® et 0,7 % des patients adultes traités par placebo. Une cholécystite a été signalée chez 0,6 % des patients adultes traités par WEGOVY® et 0,2 % des patients adultes traités par placebo (voir la section 7 Mises en garde et précautions). Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans, 3,8 % des patients traités par WEGOVY®ont rapporté une cholélithiase contre aucun des patients traités par placebo. Une cholécystite a été signalée par 0,8 % des patients traités par WEGOVY® et par aucun des patients traités par placebo.

Perte de cheveux/alopécie
L'alopécie a été signalée plus fréquemment chez les patients adultes traités par WEGOVY® ayant perdu ≥ 20 % de leur poids corporel initial comparativement à ceux ayant perdu < 20 % de leur poids corporel initial (5,3 % *vs* 2,5 %).

Troubles de la rétine (y compris la rétinopathie diabétique) chez les patients atteints de diabète de type 2
Dans un essai sur la gestion du poids mené auprès de patients atteints de diabète de type 2 et présentant un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m^2, des troubles de la rétine ont été signalés par 6,9 % des patients traités par WEGOVY®, 6,2 % des patients traités par le sémaglutide à 1 mg s.c. et 4,2 % des patients traités par placebo. La majorité de ces cas ont été signalés comme étant une rétinopathie diabétique (4,0 %, 2,7 % et 2,7 %, respectivement) et une rétinopathie non proliférante (0,7 %, 0 % et 0 %, respectivement) (voir la section 7 Mises en garde et précautions). L'étude menée chez les enfants (âgés de 12 à < 18 ans) ne comprenait pas un nombre suffisant de sujets atteints de diabète de type 2 pour évaluer l'incidence des troubles de la rétine.

Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète type 2
Dans le cadre d'un essai sur la gestion du poids mené auprès de patients atteints de diabète de type 2 et présentant un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m^2, l'hypoglycémie (définie comme une

glycémie plasmatique inférieure à 3,0 mmol/L) a été signalée chez 6,2 % des patients traités par WEGOVY® comparativement à 2,5 % des patients recevant le placebo. Un épisode d'hypoglycémie grave a été signalé chez un patient traité par WEGOVY®. Le risque d'hypoglycémie était plus élevé lorsque WEGOVY® était utilisé avec une sulfonylurée (voir la section 7 Mises en garde et précautions). L'étude menée chez les enfants (âgés de 12 à < 18 ans) ne comprenait pas un nombre suffisant de sujets atteints de diabète de type 2 pour évaluer l'incidence des épisodes d'hypoglycémie.

Dans l'étude STEP HFpEF DM, aucun risque accru d'hypoglycémie cliniquement significative n'a été observé chez les patients traités par WEGOVY® par rapport aux patients recevant le placebo, lorsqu'il était utilisé en association avec une sulfonylurée et/ou de l'insuline.

Dans un essai clinique mené chez des adultes atteints de MASH et de diabète de type 2 au début de l'étude, une hypoglycémie grave a été signalée chez 2,2 % des patients traités par WEGOVY® (1,5 épisode par 100 années-patients d'exposition) et chez 0,5 % des patients traités par placebo (0,3 épisode par 100 années-patients d'exposition).

Hypoglycémie chez les patients non atteints de diabète type 2
Des épisodes d'hypoglycémie ont été signalés avec des agonistes du récepteur du GLP-1 chez des patients non atteints de diabète de type 2. Dans le cadre des essais cliniques sur la gestion du poids menés avec WEGOVY® auprès de patients non atteints de diabète de type 2, on n'a consigné ou signalé aucun épisode d'hypoglycémie de façon systématique. Dans l'essai SELECT sur les effets cardiovasculaires mené chez des patients ne présentant pas de diabète de type 2, on a signalé 3 épisodes d'hypoglycémie grave chez des patients traités par WEGOVY® contre 1 épisode chez des patients du groupe placebo. Chez les patients ayant des antécédents de chirurgie bariatrique (un facteur de risque d'hypoglycémie), une hypoglycémie grave a été signalée chez 2 patients sur 87 (2,3 %) traités par WEGOVY® et chez 0 patient sur 97 (0 %) du groupe placebo.
Lésion rénale aiguë
Une insuffisance rénale aiguë est survenue dans le cadre d'essais cliniques sur la gestion du poids chez 7 patients traités par WEGOVY® (0,4 cas par 100 années-patients) comparativement à 4 patients traités par placebo (0,2 cas par 100 années-patients d'exposition). Certains de ces effets indésirables sont survenus en association avec des effets indésirables gastro-intestinaux ou une déshydratation. De plus, 2 patients traités par WEGOVY® ont présenté une insuffisance rénale aiguë accompagnée de déshydratation dans le cadre d'autres essais cliniques. Le risque d'effets indésirables rénaux associés à WEGOVY® a augmenté chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale (les essais comprenaient 65 patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale modérée ou grave au début de l'essai), et ces effets indésirables sont survenus plus fréquemment pendant l'augmentation de la dose (voir la section 0 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques).

Fractures
Dans la cadre de l'essai SELECT sur les effets cardiovasculaires, des fractures du col fémoral, du fémur, de la hanche et du bassin ont été signalées chez 1,0 % (24/2 488) des patientes traitées par WEGOVY® et chez 0,2 % (5/2 424) des patientes du groupe placebo. Chez les patients de 75 ans et plus, des fractures du col fémoral, du fémur, de la hanche et du bassin ont été signalées chez 2,4 % (17/703) des patients traités par WEGOVY® et chez 0,6 % (4/663) des patients du groupe placebo.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

L'innocuité de WEGOVY® a été évaluée dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené auprès de 133 adolescents atteints d'obésité (≥ 95e percentile pour l'âge et le sexe) exposés à WEGOVY®. Les patients comprenaient 62,7 % de jeunes femmes, étaient âgés en moyenne de 15,5 ans (intervalle de 12 à 18 ans) au début de l'étude et pesaient en moyenne 109,9 kg (intervalle de 61,6 à 211,9 kg) au départ.

Les patients ont été traités pendant une période allant jusqu'à 68 semaines avec la dose d'entretien recommandée de sémaglutide 2,4 mg (ou la dose la plus élevée tolérée) une fois par semaine après une phase d'augmentation de la dose, comme traitement d'appoint à un régime alimentaire hypocalorique et une augmentation de l'activité physique. Un total de 120 patients (89,6 %) ont terminé le traitement, parmi lesquels 26 (21,7 %) ont eu besoin de 2 doses consécutives ou plus de < 2,4 mg/semaine en raison de problèmes de tolérabilité.

Dans l'ensemble, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les adolescents étaient comparables à ceux observés dans la population d'adultes. Conformément à l'utilisation chez les patients adultes, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients adolescents étaient des troubles gastro-intestinaux, qui sont survenus chez 61,7 % des patients traités par WEGOVY® et chez 41,8 % des patients traités par placebo. La prévalence des effets indésirables gastro-intestinaux était la plus élevée pendant la phase d'augmentation de la dose du traitement.

Voir les sous-sections sous 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques pour obtenir plus de détails sur les effets indésirables d'intérêt particulier liés à WEGOVY® chez les patients adolescents. La cholélithiase, un effet indésirable d'intérêt particulier, est survenue plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes (3,8 % des adolescents traités par WEGOVY®, comparativement à 1,6 % des adultes traités par WEGOVY®).

Un total de 5 patients exposés à WEGOVY® (3,7 %) et 3 patients recevant un placebo (4,5 %) présentaient déjà un diabète de type 2. La taille de l'échantillon était insuffisante pour tirer des conclusions sur l'innocuité relative dans ce sous-groupe de patients adolescents, mais celle-ci ne semblait pas significativement différente de celle des patients non diabétiques.

Aucune différence significative sur le plan clinique liée au traitement n'a été notée chez les patients adolescents en ce qui concerne la croissance ou le développement pubertaire.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont survenus chez moins de 1 % des patients et sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par WEGOVY® que chez ceux recevant le placebo.

Troubles cardiaques : augmentation de la fréquence cardiaque
Troubles gastro-intestinaux : pancréatite aiguë, appendicite, retard de la vidange gastrique
Troubles du système nerveux : syncope
Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactiques
Investigations : augmentation du taux d'amylase, augmentation du taux de la lipase
Troubles rénaux et urinaires : lésion rénale aiguë

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

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont survenus chez moins de 1 % des patients adolescents et sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par WEGOVY® que chez ceux recevant le placebo.

Troubles cardiaques : augmentation de la fréquence cardiaque
Investigations : augmentation du taux d'amylase

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Amylase et lipase
Les taux d'amylase et de la lipase ont été mesurés dans le cadre d'essais cliniques. Les patients adultes traités par WEGOVY® ont présenté une augmentation moyenne de 16 % de l'amylase et de 39 % de la lipase par rapport aux valeurs initiales; les augmentations chez les patients adolescents étaient semblables à celles observées chez les adultes. Le pourcentage de patients dont les valeurs pour les taux d'amylase ou de lipase excèdent 3 fois la limite supérieure de la normale à tout moment pendant le traitement (après le début de l'essai) est présenté ci-dessous. La signification clinique des élévations de l'amylase ou de la lipase chez les patients sans autres signes et symptômes de pancréatite est inconnue (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

Tableau 5 Amylase et lipase

	WEGOVY® N = 2 116 N (%)	Placebo N = 1 261 N (%)
Amylase > 3x la LSN	1 (< 0,1)	0
Lipase > 3x la LSN	26 (1,2)	10 (0,8)

% : pourcentage de patients; N : nombre de patients; LSN : limite supérieure de la normale.

Augmentation de la fréquence cardiaque
Dans les essais de phase IIIa menés chez l'adulte, une augmentation moyenne de 3 battements par minute (bpm) par rapport à la moyenne de référence de 72 bpm a été observée chez les patients traités par WEGOVY®. Les proportions de patients adultes présentant une augmentation par rapport aux valeurs initiales ≥ 20 bpm à tout moment pendant la période de traitement étaient de 26 % dans le groupe WEGOVY® contre 16 % dans le groupe placebo. Dans l'étude menée chez les adolescents, la proportion de patients présentant une augmentation de la fréquence cardiaque ≥ 20 bpm à tout moment était de 36,4 % dans le groupe WEGOVY® et de 33,3 % dans le groupe placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables supplémentaires ci-dessous ont été signalés lors de l'utilisation de WEGOVY® après sa mise en marché. Comme ces événements ont été signalés de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au

médicament.

Troubles gastro-intestinaux : retard de la vidange gastrique, occlusion intestinale (terme regroupé couvrant les termes recommandés : obstruction intestinale, iléus, obstruction de l'intestin grêle).
Troubles du système nerveux : dysesthésie (comprend hyperesthésie, paresthésie, dysesthésie, sensation de brûlure cutanée, douleur cutanée, sensation de brûlure, sensibilité cutanée, inconfort cutané, sensibilisation cutanée et allodynie).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme c'est le cas avec les autres agonistes du récepteur du GLP-1, le sémaglutide peut retarder la vidange gastrique et pourrait influer sur l'absorption de médicaments oraux administrés en concomitance. Dans une étude pharmacodynamique, aucun effet cliniquement pertinent sur le taux de vidange gastrique n'a été observé avec le sémaglutide à 2,4 mg. Dans les études pharmacologiques cliniques évaluant l'effet du sémaglutide à 1 mg sur l'absorption des médicaments oraux administrés conjointement à l'état d'équilibre, aucune interaction médicament-médicament pertinente sur le plan clinique avec le sémaglutide n'a été observée en fonction des médicaments évalués.

9.4 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 6 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Sémaglutide	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Atorvastatine	EC	Aucun changement pertinent sur le plan clinique concernant l'ASC ou la C_{max}.	Aucun
Contraceptifs oraux (contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel)			
Digoxine	EC	Le sémaglutide n'a pas changé l'ASC ou la C_{max}.	Aucun
Metformine			
Warfarine (S-warfarine et R-warfarine)			

Dérivés de la warfarine/coumarine	P	Des cas de diminution du rapport international normalisé (RIN) ont été signalés pendant l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de sémaglutide.	Au début du traitement par le sémaglutide chez les patients prenant des dérivés de la warfarine/coumarine, y compris l'acénocoumarol, une surveillance fréquente du RIN est recommandée.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique; P = données post-commercialisation.

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

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque
WEGOVY® entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 10 Pharmacologie clinique). L'effet sur la fréquence cardiaque de l'administration de WEGOVY® 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 WEGOVY® en concomitance avec ces médicaments.

Médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle PR
WEGOVY® entraîne une augmentation de l'intervalle PR (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 10 Pharmacologie clinique). L'effet sur l'intervalle PR de l'administration de WEGOVY® en concomitance avec un autre médicament qui allonge l'intervalle PR (y compris, mais sans s'y limiter, des anti-arythmiques, des inhibiteurs des canaux calciques, des antagonistes des récepteurs adrénergiques bêta, des glucosides digitaliques et des inhibiteurs de la protéase du VIH) n'a pas été évalué. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration de WEGOVY® en concomitance avec ces médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le sémaglutide est à 94 % semblable au GLP-1 humain et agit comme agoniste du récepteur du GLP-1 qui se lie aux récepteurs du GLP-1 et les active. Comparativement au GLP-1 naturel, le sémaglutide a une demi-vie prolongée d'environ 1 semaine. Le principal mécanisme de la protraction est la liaison à l'albumine, qui entraîne une diminution de la clairance rénale et une protection contre la dégradation métabolique. Par ailleurs, le sémaglutide est stabilisé contre la dégradation par l'enzyme DPP-4.

Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique, et le récepteur GLP-1 est présent dans plusieurs régions du cerveau qui participent à la régulation de l'appétit. Des études menées sur des animaux montrent que le sémaglutide est distribué aux neurones et active ceux-ci dans certaines régions du cerveau qui participent à la régulation de l'apport alimentaire.

La pathogenèse de la MASH se caractérise par une accumulation de graisse dans le foie entraînant une accumulation de collagène hépatique (fibrose).

Dans un modèle murin présentant une MASH induite par l'alimentation, le sémaglutide a été associé à un poids corporel et à un apport alimentaire inférieurs, ainsi qu'à des améliorations histologiques de la stéatose, de l'inflammation et de la fibrose et à une diminution des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST). Dans un modèle murin présentant une MASH induite par l'alimentation sans stéatose, le sémaglutide a été associé à une diminution du poids corporel et à des réductions relatives des marqueurs de la fibrose hépatique en l'absence de réduction de l'accumulation de graisse dans le foie. Le mode d'action propre au foie n'a pas été établi et pourrait être médié par l'amélioration de plusieurs facteurs métaboliques, y compris la perte de poids. Cependant, la pertinence de l'extrapolation de l'animal à l'humain de la pathologie de la MASH est incertaine.

10.2 Pharmacodynamie

Régulation de l'appétit et apport énergétique
Le sémaglutide diminue le poids corporel en diminuant l'apport énergétique, ce qui est probablement médié par une modification de l'appétit.

Effet hypoglycémiant
Dans des études cliniques, il a été démontré que le sémaglutide à 1 mg réduit le taux de glucose dans le sang grâce à un mécanisme qui stimule la sécrétion d'insuline et diminue la sécrétion de glucagon, de façon glucodépendante dans les deux cas.

Électrophysiologie cardiaque
Intervalle QTc : l'effet du sémaglutide à 2,4 mg par voie sous-cutanée sur la repolarisation cardiaque n'a pas été testé directement dans le cadre d'un essai sur l'intervalle QTc. Cependant, le sémaglutide n'a pas prolongé les intervalles QTc à des doses allant jusqu'à 1,5 mg à l'état d'équilibre.

Fréquence cardiaque : le traitement par le sémaglutide par voie sous-cutanée a été associé à une augmentation de la fréquence cardiaque à toutes les doses (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 9 Interactions médicamenteuses).

Intervalle PR : le traitement par le sémaglutide par voie sous-cutanée entraîne un allongement de l'intervalle PR, sans signe de dépendance à la dose dans la plage posologique de 0,5 à 1,5 mg étudiée (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 9 Interactions médicamenteuses).

Marqueurs non invasifs de l'hépatopathie
Le sémaglutide entraîne une diminution de la teneur en graisse du foie mesurée par imagerie par résonance magnétique – fraction de graisse en densité de proton (IRM-FGDP), de la rigidité du foie évaluée par élastométrie impulsionnelle (EI) et du score au test ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) évaluant la fibrose hépatique améliorée, ainsi qu'une baisse des taux du propeptide du biomarqueur du collagène de type III (Pro-C3). L'importance clinique de ces changements n'a pas encore été confirmée.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du sémaglutide à 2,4 mg observés chez les patients présentant un IMC de 27,0 à 34,9 kg/m^2 dans le cadre d'un essai pharmacologique clinique

	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$	ASC_{0-168h}	Cl/F	$V_{éq}$/F
État d'équilibre	119 nmol/L	24 h	155 h	14 698 nmol*h/L	0,040 L/h	9,8 L

Toutes les valeurs sont des moyennes géométriques (sauf pour le t_{max} médian).

Absorption : la biodisponibilité absolue du sémaglutide est de 89 %. La concentration maximale du sémaglutide est atteinte de 1 à 3 jours après la dose.

Une exposition similaire a été obtenue avec l'administration s.c. du sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.

Selon la modélisation pharmacocinétique de population, la concentration moyenne à l'état d'équilibre du sémaglutide après l'administration s.c. de WEGOVY® était d'environ 75 nmol/L chez les patients présentant un excès de poids (IMC ≥ 27 kg/m^2 à < 30 kg/m^2) ou atteints d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) et d'environ 80 nmol/L chez les patients atteints de MASH et de fibrose de stade F2 ou F3 selon les données de l'étude ESSENCE. L'exposition à l'état d'équilibre du sémaglutide a augmenté proportionnellement avec des doses allant jusqu'à 2,4 mg une fois par semaine.

Distribution : selon la modélisation pharmacocinétique de population, le volume moyen de distribution du sémaglutide après une administration s.c. chez les patients présentant un excès de poids ou atteints d'obésité est d'environ 12,4 L et d'environ 13,7 L chez les patients atteints de MASH et de fibrose de stade F2 ou F3. Le sémaglutide se lie de manière considérable à l'albumine plasmatique (> 99 %).

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

Élimination : le sémaglutide possède des propriétés pharmacocinétiques compatibles avec une administration une fois par semaine, avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine.

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

La clairance du sémaglutide chez le patient présentant un excès de poids (IMC ≥ 27 kg/m^2 à < 30 kg/m^2) ou atteint d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) et chez les patients atteints de MASH et de fibrose de stade F2 ou F3 était d'environ 0,05 L/h selon la modélisation pharmacocinétique de population. Avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine, il est possible que le sémaglutide soit présent dans la circulation pendant environ 7 semaines après la dernière dose de 2,4 mg.

Populations et états pathologiques particuliers
Selon une analyse pharmacocinétique de population dans l'ensemble des essais portant sur la gestion du poids, l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'insuffisance rénale (légère ou modérée) et le statut glycémique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du sémaglutide. L'exposition au sémaglutide diminue avec une augmentation du poids corporel. Cependant, le sémaglutide à 2,4 mg procure une exposition systémique adéquate pour la plage de poids corporel de 54,4 à 245,6 kg évaluée dans le cadre des essais cliniques.

Insuffisance hépatique
L'insuffisance hépatique n'a eu aucun effet sur l'exposition au sémaglutide. Les propriétés pharmacocinétiques du sémaglutide ont été évaluées pendant une étude menée chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique (légère, modérée et grave), comparativement à des patients présentant une fonction hépatique normale avec une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide.

Fibrose hépatique
Le stade de fibrose (F2 ou F3) n'a eu aucun effet sur l'exposition au sémaglutide chez les patients atteints de MASH.

Insuffisance rénale
L'insuffisance rénale n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques du sémaglutide. Cela a été démontré dans le cadre d'une étude au cours de laquelle on a administré une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide à des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale (légère, modérée et grave ou patients en dialyse), comparativement à des patients présentant une fonction rénale normale. Cette conclusion a également été démontrée chez les patients présentant un surplus de poids (IMC ≥ 27 kg/m^2 à < 30 kg/m^2) ou atteints d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) et d'insuffisance rénale légère à modérée d'après les données tirées d'études de phase IIIa et chez les patients atteints de MASH et d'insuffisance rénale légère à modérée d'après une analyse pharmacocinétique de population.

Enfants et adolescents
Le sémaglutide n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 12 ans atteints d'obésité ou présentant un excès de poids ou chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints de MASH. Une analyse par modélisation de population a été réalisée au moyen des ensembles de données regroupés chez les adultes (étude STEP1 4373, N = 1 295) et les adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) inclus dans l'étude STEP TEENS 4451 (N = 124; poids corporel : 61,6 à 211,9 kg). Le modèle a estimé que l'exposition au sémaglutide (ASC) chez les adolescents était semblable à celle chez les adultes.

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

Conformément aux propriétés potentiellement immunogènes des produits pharmaceutiques à base de protéines et de peptides, les patients traités par WEGOVY® peuvent développer des anticorps anti-médicament (AAM) à l'ingrédient actif de WEGOVY® (c.-à-d. le sémaglutide). La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre le sémaglutide dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Dans l'ensemble des essais cliniques menés chez des adultes portant sur des évaluations d'anticorps, 50 (2,9 %) patients traités par WEGOVY® ont développé des anticorps anti-médicaments (AAM) dirigés contre le sémaglutide. Parmi ces patients, 28 (1,6 %) ont développé des anticorps à réaction croisée avec le GLP-1 naturel. La présence d'AAM dirigés contre le sémaglutide n'a pas eu d'incidence sur l'innocuité ou l'efficacité de WEGOVY®. L'activité neutralisante *in vitro* des anticorps dirigés contre le sémaglutide est incertaine à l'heure actuelle.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Gardez le produit loin de l'élément réfrigérant du réfrigérateur. Ne congelez pas WEGOVY® et n'utilisez pas WEGOVY® s'il a été congelé. Protégez-le de la chaleur excessive et de la lumière.

Stylo à usage unique
Conservez le stylo WEGOVY® à usage unique au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Au besoin, avant le retrait du capuchon, chaque stylo à usage unique peut être conservé à une température inférieure à 30 °C pendant un total de 28 jours.

L'entreposage du stylo WEGOVY® à usage unique dans l'emballage d'origine est recommandé jusqu'au moment de l'administration. Mettez au rebut de façon sécuritaire le stylo WEGOVY® à usage unique après utilisation.

Après utilisation : mettez le stylo WEGOVY® dans un contenant refermable pour objets pointus et tranchants qui résiste aux perforations. Ne mettez pas au rebut le stylo dans vos ordures ménagères. Ne recyclez pas le contenant pour objets pointus et tranchants rempli.

Stylo à usage multiple (FlexTouch®)

Laissez le capuchon sur le stylo lorsque vous n'utilisez pas WEGOVY®, afin de le protéger de la lumière.

Avant la première utilisation : conservez le produit au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après la première utilisation : conservez le produit à une température inférieure à 30 °C ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à 8 semaines.

Retirez toujours l'aiguille d'injection après chaque injection et rangez le stylo sans qu'une aiguille y soit fixée. Cela pourrait éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection, une fuite de solution et une dose inexacte.

Après la dernière dose de WEGOVY®, le stylo doit être jeté conformément aux exigences locales.

12 Particularités de manipulation du produit

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

WEGOVY® ne doit pas être utilisé s'il n'apparaît pas limpide et incolore ou presque incolore.

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

Les substances ajoutées à WEGOVY® peuvent causer la dégradation du sémaglutide. WEGOVY® ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux, notamment des liquides pour perfusion.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

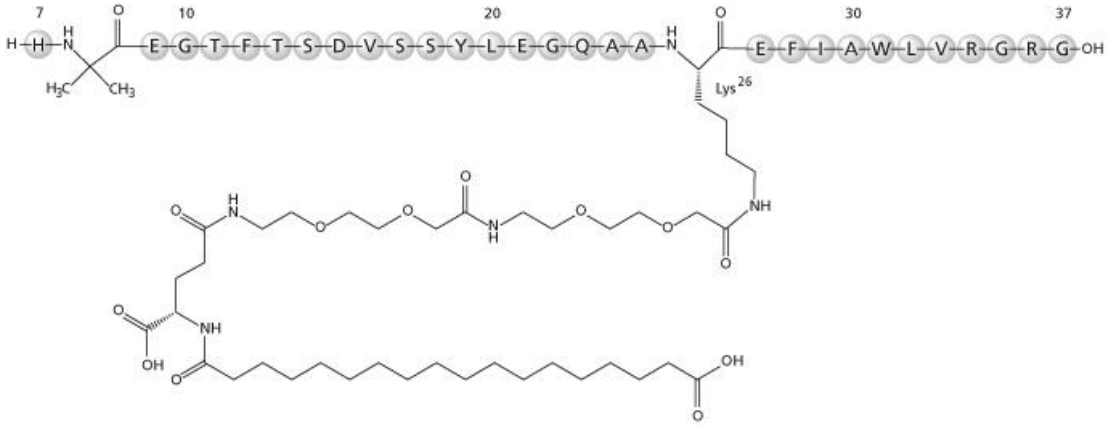
Substance médicamenteuse

Nom propre : WEGOVY®

Nom chimique : sémaglutide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$ et 4 113,6 daltons

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : chaque mL de solution WEGOVY® contient 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,27 mg ou 3,2 mg de sémaglutide. Chaque stylo prérempli contient soit 0,5 mL, soit 0,75 mL de WEGOVY® équivalent à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg ou 2,4 mg de sémaglutide.

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

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Gestion du poids à long terme

L'innocuité et l'efficacité de WEGOVY® pour la gestion du poids à long terme (perte de poids et maintien) conjointement avec un régime alimentaire réduit en calories et une activité physique

accrue ont été étudiées dans le cadre de cinq essais à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés par placebo, menés sur une période de 68 semaines. Un total de 4 884 patients (2 785 répartis de façon aléatoire pour le traitement par WEGOVY®) ont été inclus dans les essais.

Dans toutes les études, WEGOVY® a été augmenté progressivement jusqu'à 2,4 mg par voie sous-cutanée chaque semaine pendant une période de 16 semaines. Pour WEGOVY® lors des essais STEP 1, 2 et 3 et STEP Teens, les 68 semaines de traitement comprenaient 16 semaines d'augmentation progressive de la dose et 52 semaines de traitement par la dose thérapeutique/d'entretien. Au cours de l'étude STEP 4, tous les patients ayant atteint la dose d'entretien de 2,4 mg de WEGOVY® à la semaine 20 ont été répartis aléatoirement pour recevoir WEGOVY® ou un placebo pendant 48 semaines.

Gestion du poids à long terme chez les adultes

Au cours de STEP 1, 2 et 4, tous les patients ont reçu des instructions pour un régime alimentaire réduit en calories (environ 500 kcal/jour de moins) et des conseils sur l'activité physique accrue (minimum de 150 minutes/semaine recommandé) qui ont commencé avec la première dose du médicament à l'étude ou du placebo et qui se sont poursuivis tout au long de l'essai. Au cours de STEP 3, les patients ont suivi une thérapie comportementale intensive composée d'un régime alimentaire initial à faible teneur en calories de 8 semaines (apport énergétique total de 1 000 à 1 200 kcal/jour) suivi de 60 semaines d'un régime alimentaire réduit en calories (de 1 200 à 1 800 kcal/jour) et d'une activité physique accrue (100 minutes/semaine avec une augmentation graduelle à 200 minutes/semaine).

Dans le cadre de l'étude STEP 9 (étude de phase 3b), les effets de WEGOVY® une fois par semaine ont été étudiés comme traitement d'appoint à un régime alimentaire hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique, sur la perte de poids, la douleur et le fonctionnement physique associés à l'arthrose du genou et sur la qualité de vie liée à la santé chez les personnes atteintes d'obésité et d'arthrose du genou.

Tableau 8 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques menées chez les patients adultes atteints d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) ou présentant un poids excédentaire (IMC ≥ 27 à < 30 kg/m^2) et au moins une comorbidité liée au poids

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (N)	Âge moyen (tranche)	Sexe N (%)
STEP 1 – 4373	Essai à double insu de 68 semaines, contrôlé par placebo[1]	WEGOVY® à 2,4 mg, voie sous-cutanée, une fois par semaine OU Placebo, voie sous-cutanée, une fois par semaine	1 961	46 (de 18 à 86)	Femmes : 1 451 (74 %) Hommes : 510 (26 %)

STEP 2 – 4374	Essai à double insu de 68 semaines, contrôlé par placebo, chez des patients atteints de diabète de type 2[1]	WEGOVY® à 2,4 mg, voie sous-cutanée, une fois par semaine OU Placebo, voie sous-cutanée, une fois par semaine Comme complément à un régime alimentaire et à un programme d'exercice et jusqu'à trois traitements de fond contre le diabète (metformine, sulfonylurée [SU], glitazone ou inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 [iSGLT2])	807	55 (de 19 à 84)	Femmes : 412 (51 %) Hommes : 395 (49 %)
STEP 3 – 4375	Essai à double insu de 68 semaines, contrôlé par placebo, en association avec une thérapie comportementale intensive[1]	WEGOVY® à 2,4 mg, voie sous-cutanée, une fois par semaine OU Placebo, voie sous-cutanée, une fois par semaine	611	46 (de 18 à 75)	Femmes : 495 (81 %) Hommes : 116 (19 %)
STEP 4 – 4376	Essai de cessation à double insu de 68 semaines, contrôlé par placebo	WEGOVY® à 2,4 mg, voie sous-cutanée, une fois par semaine OU Placebo, voie sous-cutanée, une fois par semaine	902 patients traités, 803 patients randomisés[2]	46 (de 18 à 78)	Femmes : 634 (79 %) Hommes : 169 (21 %)

STEP 9 – 4578	Essai de 68 semaines, à double insu, contrôlé par placebo, chez les patients atteints d'obésité et d'arthrose du genou	WEGOVY® à 2,4 mg, voie sous-cutanée, une fois par semaine OU Placebo, voie sous-cutanée, une fois par semaine	407[3]	56 (18 à 85)	Femmes : 332 (81,6 %) Hommes : 75 (18,4 %)

[1] Les patients randomisés pour recevoir WEGOVY® ont reçu une dose d'entretien cible de 2,4 mg pendant 52 semaines.
[2] Tous les patients traités ont reçu des doses croissantes de sémaglutide des semaines 1 à 16. Les patients atteignant la dose d'entretien de 2,4 mg à la semaine 20 ont été répartis aléatoirement pour poursuivre WEGOVY® ou pour passer au placebo à la semaine 20 (référence).
[3] La population de l'étude STEP 9 comprenait des hommes ou des femmes adultes ayant un IMC ≥ 30,0 kg/m^2, une douleur due à l'arthrose du genou et un diagnostic clinique d'arthrose du genou (critères ACR) avec des changements radiographiques modérés (échelle KL grade 2 ou 3 selon la lecture centrale) dans le genou cible.

Pour STEP 1, STEP 2 et STEP 3, les résultats liés aux critères d'évaluation principaux de l'efficacité étaient le pourcentage de variation du poids corporel entre le début de l'essai et la semaine 68 et le pourcentage de patients atteignant ≥ 5 % de réduction du poids corporel. Pour STEP 4, les résultats liés aux critères d'évaluation principaux de l'efficacité correspondaient au pourcentage de variation du poids corporel entre le début de l'essai et la semaine 68.

STEP 1 – 4373

STEP 1 consistait en un essai de 68 semaines portant sur des patients atteints d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) ou présentant un excès de poids (IMC ≥ 27 à < 30 kg/m^2) et au moins une comorbidité liée au poids; les patients diabétiques ont été exclus. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 à WEGOVY® ou au placebo. L'âge moyen des patients était de 46 ans (plage : 18-86 ans), 74,1 % étaient des femmes, 75,1 % étaient caucasiens, 13,3 % étaient asiatiques et 5,7 % étaient des Afro-Américains. Un total de 12,0 % étaient des Hispaniques ou Latinos. Le poids corporel initial moyen était de 105,3 kg (plage : 61,8-245,6) (232,1 lb [plage : 136,2-541,5]), l'IMC moyen était de 37,9 kg/m^2 (plage : 26,5-83,0) et 43,7 % des patients étaient prédiabétiques selon l'évaluation de l'investigateur. Au début de l'essai, les comorbidités liées au poids qui sont survenues dans le cadre de cet essai chez plus de 10 % des patients étaient la dyslipidémie (37,0 %), l'hypertension (36,0 %) et un taux élevé d'HbA_{1c} (plage : 5,7-6,4 %) (17,9 %), l'arthrose du genou ou de la hanche (15,9 %), l'apnée obstructive du sommeil (11,7 %) et l'asthme/la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (11,6 %).

STEP 2 – 4374

STEP 2 consistait en un essai de 68 semaines portant sur des patients atteints de diabète de type 2 et présentant un IMC ≥ 27 kg/m^2. Les patients admis à l'essai présentaient un diabète insuffisamment maîtrisé (HbA_{1c} : 7-10 %) et ont été traités par : régime alimentaire et exercice seuls ou en association avec 1 à 3 antidiabétiques oraux (metformine, sulfonylurée [SU], glitazone ou inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 [iSGLT2]). Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 pour recevoir WEGOVY® ou un placebo. L'âge moyen des patients était de 55 ans (plage : 19-84 ans), 50,9 % étaient des femmes, 62,1 % étaient caucasiens, 26,2 % étaient asiatiques et 8,3 % étaient des Afro-Américains. Un total de 12,8 % étaient des Hispaniques ou Latinos. Le poids corporel initial moyen était de 99,8 kg (plage : 54,4-199,2) (220,0 lb [plage : 119,9-439,2]) et l'IMC moyen était de 35,7 kg/m^2 (plage : 26,5-66,2). Les comorbidités liées au poids survenues chez plus de 10 % des patients étaient l'hypertension (69,8 %), la dyslipidémie (68,0 %), les maladies hépatiques (22,6 %), l'arthrose

du genou ou de la hanche (19,6 %) et l'apnée obstructive du sommeil (15,1 %). Au cours de STEP 2, 78,5 % des patients atteints de diabète de type 2 traités par WEGOVY® ont obtenu un taux d'HbA_{1c}< 7 % comparativement à 26,5 % avec le placebo.

STEP 3 – 4375

STEP 3 consistait en un essai de 68 semaines portant sur des patients atteints d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) ou présentant un excès de poids (IMC ≥ 27 à < 30 kg/m^2) et au moins une comorbidité liée au poids; les patients diabétiques ont été exclus. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 pour recevoir WEGOVY® ou un placebo. L'âge moyen des patients était de 46 ans (plage : 18-75 ans), 81,0 % étaient des femmes, 76,1 % étaient caucasiens, 19,0 % étaient des Afro-Américains et 1,8 % étaient asiatiques. Un total de 19,8 % étaient des Hispaniques ou Latinos. Le poids corporel initial moyen était de 105,8 kg (plage : 66,9-216,8) (233,2 lb [plage : 147,5-478,0]), l'IMC moyen était de 38,0 kg/m^2 (plage : 27,0-69,0) et 49,8 % des patients étaient prédiabétiques selon l'évaluation de l'investigateur. Les comorbidités liées au poids survenues chez plus de 10 % des patients étaient l'hypertension (34,7 %), la dyslipidémie (34,7 %), l'arthrose du genou et de la hanche (18,7 %), l'asthme/la MPOC (15,1 %), l'apnée obstructive du sommeil (12,6 %), les troubles menstruels (14,7 %) et la glycémie à jeun altérée (10,6 %).

Tous les essais STEP ont atteint leurs objectifs principaux de démontrer une perte de poids statistiquement significative par rapport au placebo chez les patients atteints d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) ou présentant un excès de poids (IMC ≥ 27 kg/m^2 à < 30 kg/m^2) et au moins une comorbidité liée au poids. Les avantages du traitement ont également été observés pour les critères d'évaluation secondaires, y compris le tour de taille et les paramètres cardiométaboliques. Les résultats étaient généralement cohérents dans les quatre essais cliniques. Voir le Tableau pour un résumé des résultats à la semaine 68.

Il est à noter que les données sur le régime alimentaire et l'exercice n'ont été recueillies et/ou vérifiées pour aucun des essais. Par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence puisque la contribution de l'adhésion des patients au régime alimentaire et à l'exercice aux résultats favorables pour WEGOVY® est inconnue.

Tableau 9 Variations du poids corporel à la semaine 68 au cours de STEP 1, 2 et 3

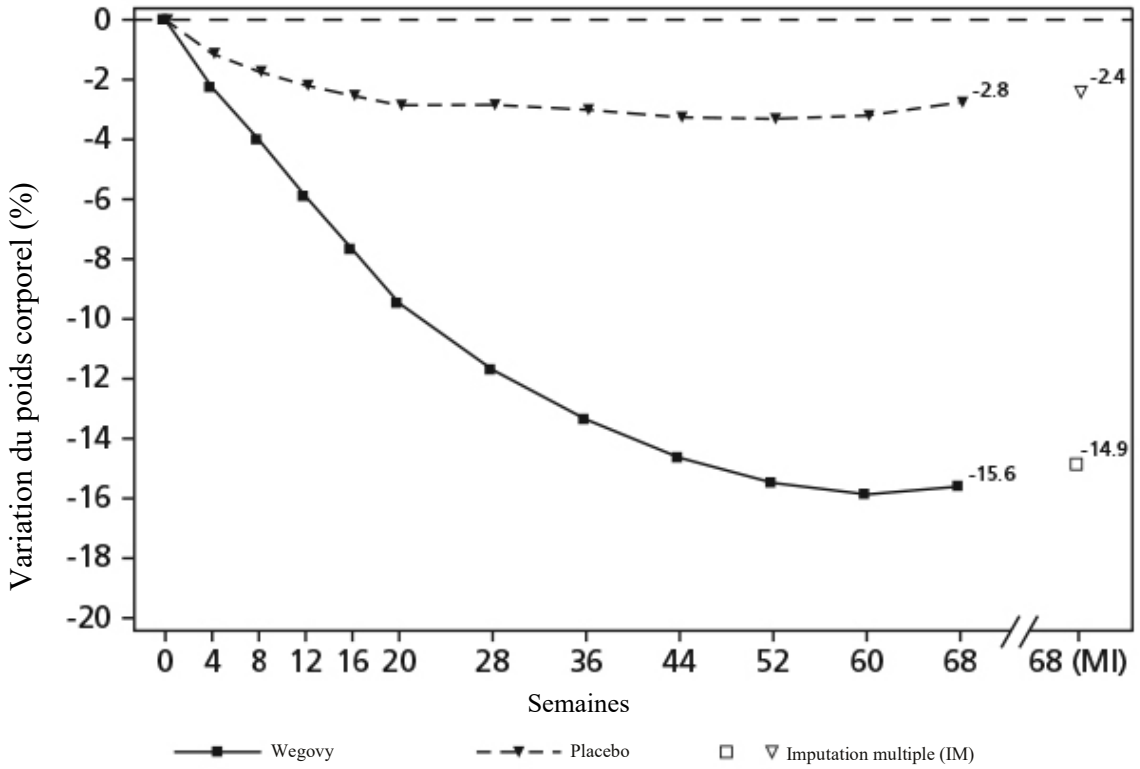
	STEP 1		STEP 2		STEP 3	
Intention de traiter[a]	**Placebo**	**WEGOVY®**	**Placebo**	**WEGOVY®**	**Placebo**	**WEGOVY®**
Résultats liés aux critères d'évaluation principaux						
Poids corporel						
Valeur initiale (kg)	105,2	105,4	100,5	99,9	103,7	106,9
Variation (%) par rapport aux valeurs initiales	-2.4	-14,9	-3,4	-9,6	-5,7	-16,0
Différence (%) par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	-12,4 (-13,4; -11,5)[*]		-6,2 (-7,3; -5,2)[*]		-10,3 (-12,0; -8,6)[*]	
Pourcentage de patients ayant perdu ≥ 5 % de poids corporel						
n (%) pour la semaine 68	31,1	83,5	30,2	67,4	47,8	84,8
Différence (%) par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	52,4 (48,1; 56,8)[*]		37,3 (30,7; 43,8)[*]		37,0 (28,9; 45,2)[*]	

Résultats liés aux critères d'évaluation secondaires						
Pourcentage de patients ayant perdu ≥ 10 % de poids corporel						
n (%) pour la semaine 68	12,0	66,1	10,2	44,5	27,1	73,0
Différence (%) par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	54,1 (50,4; 57,9)*		34,3 (28,4; 40,2)*		45,9 (38,0; 53,7)*	
Pourcentage de patients ayant perdu ≥ 15 % de poids corporel						
n (%) pour la semaine 68	4,8	47,9	4,3	25,1	13,2	53,5
Différence (%) par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	43,1 (39,8; 46,3)*		20,7 (15,7; 25,8)*		40,2 (33,1; 47,3)*	
Variation du tour de taille par rapport aux valeurs initiales						
Valeur initiale (cm)	114,8	114,6	115,5	114,5	111,8	113,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (cm)	-4,1	-13,5	-4,5	-9,4	-6,3	-14,6
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	-9,4 (-10,3; -8,5)*		-4,9 (-6,0; -3,8)**		-8,3 (-10,1; -6,6)**	

[a] La population en intention de traitement comprend tous les patients répartis aléatoirement. À la semaine 68, le poids corporel était manquant pour 7,2 %/11,9 % des patients randomisés pour recevoir WEGOVY®/le placebo durant STEP 1, pour 4,0 %/6,7 des patients randomisés pour recevoir WEGOVY®/le placebo durant STEP 2 et pour 8,4 %/7,4 % des patients randomisés pour recevoir WEGOVY®/le placebo durant STEP 3. Les données manquantes ont été imputées à partir de sujets récupérés du même groupe de traitement randomisé selon le sexe, l'IMC et le moment de la dernière mesure en cours de traitement disponible du critère d'évaluation.

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

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



Valeurs observées pour les patients qui terminent chaque visite prévue et estimations avec imputation multiple (IM) provenant des abandons récupérés.

Figure 1 Variation du poids corporel (%) par rapport aux valeurs initiales (STEP 1)

Tableau 10 Variations des paramètres cardiométaboliques et de la maîtrise glycémique à la semaine 68

Intention de traiter[a]	STEP 1		STEP 2		STEP 3	
	Placebo	WEGOVY®	Placebo	WEGOVY®	Placebo	WEGOVY®
Tension artérielle systolique						
Valeur initiale	127	126	130	130	124	124
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés)	-1,1	-6,2	-0,5	-3,9	-1,6	-5,6
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	-5,1 (-6,3; -3,9)		-3,4 (-5,6; -1,3)		-3,9 (6,4; -1,5)	
Tension artérielle diastolique						
Valeur initiale	80	80	80	80	81	80
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés)	-0,4	-2,8	-0,9	-1,6	-0,8	-3,0
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	-2,4 (-3,3; -1,6)		-0,7 (-2,0; 0,6)		-2,2 (-3,9; -0,6)	
HbA_{1c}						
Valeur initiale	5,7	5,7	8,1	8,1	5,8	5,7
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés)	-0,2	-0,5	-0,4	-1,6	-0,3	-0,5
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	-0,3 (-0,3; -0,2)		-1,2 (-1,4; -1,1)		-0,2 (-0,3; -0,2)	
Cholestérol total[b]						
Valeur initiale	5,0	4,9	4,4	4,4	4,9	4,7
Variation (%) par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés)	0,1	-3,3	-0,5	-1,4	2,1	-3,9
Différence relative par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	-3,3 (-4,8; -1,8)		-0,9 (-3,6; 2,0)		-5,9 (-8,5; -3,2)	
Cholestérol LDL[b]						
Valeur initiale	2,9	2,9	2,3	2,3	6,2	6,0

Variation (%) par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés)	1,3	-2,5	0,1	0,5	2,6	-4,7
Différence relative par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	-3,8 (-5,9; -1,5)		0,4 (-4,0; 4,9)		-7,1 (-10,9; -3,2)	
Cholestérol HDL[b]						
Valeur initiale	1,3	1,3	1,1	1,2	2,8	2,9
Variation (%) par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés)	1,4	5,2	4,1	6,9	5,0	6,5
Différence relative par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	3,8 (2,2; 5,4)		2,7 (-0,3; -5,1)		1,5 (-1,8; 4,9)	
Triglycérides[b]						
Valeur initiale	1,4	1,4	1,9	1,7	6,2	6,0
Variation (%) par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés)	-7,3	-21,9	-9,4	-22	-6,5	-22,5
Différence relative par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)	-15,8 (-18,8; -12,7)		-13,9 (-19,0; -8,4)		-17,0 (-22,8; -10,8)	

[a] La population en intention de traitement comprend tous les patients répartis aléatoirement. Les données manquantes ont été imputées à partir de sujets récupérés du même groupe de traitement randomisé selon le sexe, l'IMC et le moment de la dernière mesure en cours de traitement disponible du critère d'évaluation.

[b] La valeur initiale est la moyenne géométrique.

IC : intervalle de confiance.

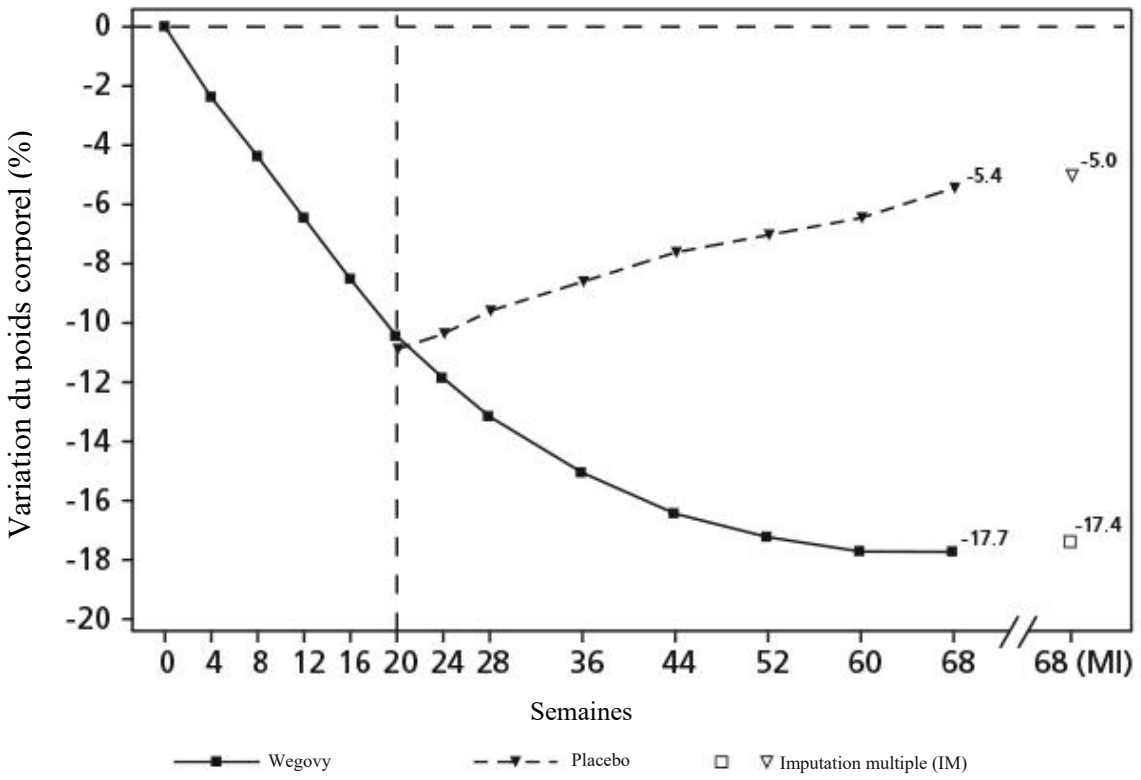
* $p < 0,005$ (non ajusté, bilatéral) pour la supériorité.

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

STEP 4 – 4376

STEP 4 consistait en un essai de 68 semaines portant sur 902 patients atteints d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) ou présentant un excès de poids (IMC ≥ 27 à < 30 kg/m^2) et au moins une comorbidité liée au poids; les patients diabétiques ont été exclus. Tous les patients ont reçu WEGOVY® pendant la période de rodage de 0 à 20 semaines qui comprenait 16 semaines d'augmentation progressive de la dose. Les patients ayant atteint la dose d'entretien de WEGOVY® 2,4 mg ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour soit poursuivre le traitement par WEGOVY® ou recevoir un placebo. 803 patients ont atteint la dose d'entretien de WEGOVY® (2,4 mg) et ont ensuite été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour poursuivre le traitement par WEGOVY® ou recevoir un placebo. Parmi les patients répartis aléatoirement, l'âge moyen était de 46 ans (plage : 18-78 ans), 79 % étaient des femmes, 83,7 % étaient caucasiens, 13 % étaient des Afro-Américains et 2,4 % étaient asiatiques. Un total de 7,8 % étaient des Hispaniques ou Latinos. Le poids corporel moyen au début de la période de rodage (semaine 0) était de 107,2 kg (plage : 63,1-209,2) (236,3 lb [plage : 139,1-461,2]), l'IMC moyen à la semaine 0 était de 38,4 kg/m^2 (plage : 27,4-75,9) et 46,8 % des patients étaient prédiabétiques selon l'évaluation de l'investigateur. Les comorbidités liées au poids survenues chez plus de 10 % des patients étaient l'hypertension (37,1 %), la dyslipidémie (35,9 %), l'arthrose du genou ou de la hanche (13,3 %), l'apnée obstructive du sommeil (11,7 %) et l'asthme/la MPOC (11,5 %).

Les patients qui avaient atteint la dose d'entretien de WEGOVY® à la semaine 20 (au départ) et qui ont poursuivi le traitement par WEGOVY® pendant 48 semaines supplémentaires ont continué à perdre du poids (voir le Tableau 2 et Figure 2). Par contre, chez les patients qui sont passés au placebo à la semaine 20 (au départ), le poids corporel a augmenté de façon constante de la semaine 20 à la semaine 68. Cependant, le poids corporel moyen observé était plus bas à la semaine 68 qu'au début de la période de rodage (semaine 0) (voir la Figure 2).



Valeurs observées pour les patients qui terminent chaque visite prévue et estimations avec imputation multiple (IM) provenant des abandons récupérés.

Figure 2 Variation du poids corporel (%) par rapport aux valeurs initiales (STEP 4)

Tableau 2 Variations du poids corporel à la semaine 68 – STEP 4 (obésité ou excès de poids avec comorbidité après 20 semaines de rodage)

	WEGOVY® N = 803[a]	
Poids corporel (seulement les patients répartis aléatoirement)		
Moyenne à la semaine 0 (kg)	107,2	
Moyenne à la semaine 20 (kg)	96,1	
	PLACEBO N = 268	WEGOVY® N = 535
Poids corporel		
Moyenne à la semaine 20 (écart-type) (kg)	95,4 (22,7)	96,5 (22,5)
Variation (%) de la semaine 20 à 68 (moyenne des moindres carrés)	6,9	-7,9
Différence (%) par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)		-14,8 (-16,0; -13,5)*
Tour de taille (cm)		
Moyenne à la semaine 20	104,7	105,5
Variation de la semaine 20 à 68 (moyenne des moindres carrés)	3,3	-6,4
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)		-9,7 (-10,9; -8,5)*
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Moyenne à la semaine 20	121	121
Variation de la semaine 20 à 68 (moyenne des moindres carrés)	4,4	0,5
Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)		-3,9 [-5,8; -2,0]*

[a] La population en intention de traitement comprend tous les patients répartis aléatoirement. À la semaine 68, le poids corporel était manquant pour 2,8 % et 6,7 % des patients randomisés pour WEGOVY® et le placebo, respectivement. Les données manquantes ont été imputées à des patients récupérés du même groupe de traitement randomisé.
* $p < 0,0001$ (non ajusté, bilatéral) pour la supériorité, contrôlée pour la multiplicité.

Résultats rapportés par les patients

Au cours des essais STEP 1 et 2, l'amélioration du fonctionnement physique a été mesurée par le questionnaire général sur la qualité de vie liée à la santé du sondage abrégé sur la santé (SF-36v2) et par le questionnaire abrégé sur l'incidence du poids sur la qualité de vie spécifique à l'obésité pour les essais cliniques (IWQOL-Lite-CT). Selon les questionnaires SF-36 et IWQOL-Lite-CT, les différences estimées entre les traitements étaient statistiquement significatives en faveur de WEGOVY®. Un plus grand pourcentage de patients ont obtenu des améliorations cliniquement significatives du fonctionnement physique avec WEGOVY® (définies comme étant la proportion de patients ayant obtenu une amélioration du score de fonctionnement physique d'au moins 3,7 points selon le questionnaire SF-36 et d'au moins 14,6 points selon le questionnaire IWQOL-Lite-CT) par rapport au placebo selon le questionnaire SF-36v2 (39,8 % *vs* 24,1 % pour STEP 1 et 41,0 % *vs* 27,3 % pour STEP 2) et le questionnaire IWQOL-Lite-CT (51,8 % *vs* 28,3 % pour STEP 1 et 39,6 % *vs* 29,5 % pour STEP 2).

Effet sur la composition corporelle
Dans une sous-étude de 140 patients menée dans le cadre de STEP 1, l'analyse DEXA a montré une réduction de 8,4 kg (18,5 lb) de la masse adipeuse par rapport à une valeur initiale de 42,1 kg (92,8 lb) chez les patients traités par WEGOVY® comparativement à une réduction de 1,4 kg (3,1 lb) par rapport à une valeur initiale de 43,3 kg (95,5 lb) chez les patients traités par placebo. Les réductions de la masse maigre étaient de 5,3 kg (11,7 lb) et de 1,8 kg (4,0 lb) par rapport aux valeurs initiales de 52,4 kg (115,5 lb) et de 51,5 kg (113,5 lb), respectivement, pour les patients traités par WEGOVY® et par placebo. Chez les patients traités par WEGOVY®, la proportion de masse adipeuse est passée de 43,4 % au début de l'essai à 39,4 % et la proportion de masse maigre est passée de 53,9 % au départ à 57,4 %. La composition corporelle dans le groupe placebo est demeurée inchangée (masse adipeuse totale : 44,6 % [au départ], 44,2 % [semaine 68]; masse maigre : 52,7 % [au départ], 53,0 % [semaine 68]).

STEP 9 – 4578
Dans un essai à double insu de 68 semaines, 407 patients atteints d'obésité et d'arthrose du genou modérée d'un ou des deux genoux ont été répartis aléatoirement pour recevoir WEGOVY® ou un placebo une fois par semaine. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai.

L'effet thérapeutique de WEGOVY® sur la douleur associée à l'arthrose du genou a été évalué par l'indice WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis 3.1 Index). Cet indice est conçu pour évaluer les changements dans les symptômes et le fonctionnement des membres inférieurs liés au traitement chez les patients atteints d'arthrose de la hanche et/ou du genou.

Au départ, les patients avaient un IMC moyen de 40,3 kg/m^2 et un poids corporel moyen de 108,6 kg. L'âge moyen des patients était de 56 ans, et 81,6 % des participants étaient des femmes. La répartition ethnique était la suivante : 60,9 % de race blanche/caucasienne, 11,8 % d'origine autochtone et d'Alaska, 7,6 % de race noire/afro-américaine et 19,7 % d'autres nationalités. Tous les patients avaient reçu un diagnostic clinique d'arthrose du genou avec un score WOMAC moyen de la douleur de 70,9 au départ (sur une échelle de 0 à 100, où 100 correspond à la pire douleur).

Les patients traités par WEGOVY® ont présenté une perte de poids plus importante ainsi qu'une réduction associée du score WOMAC de la douleur liée à l'arthrose du genou comparativement aux patients traités par placebo (**Error! Reference source not found.**).

Tableau 3 Résultats d'un essai de 68 semaines comparant WEGOVY® à un placebo chez des patients atteints d'obésité et d'arthrose du genou (STEP 9)

	Placebo	**Injection de WEGOVY®**
Ensemble d'analyse intégral (N)	136	271
Poids corporel		
Valeur initiale (kg)	108,5	108,7
Variation (%) par rapport aux valeurs initiales[1]	-3,2	-13,7
Différence (%) par rapport au placebo[1] [IC à 95 %]	-	-10,5 [-12,3; -8,6]*
WOMAC (invalidité associée à l'arthrose du genou)[4]		
Score WOMAC de la douleur		

Valeurs initiales	67,2	72,8
Variation par rapport aux valeurs initiales[1]	-27,5	-41,7
Différence par rapport au placebo[1] [IC à 95 %]	-	-14,1 [-20,0; -8,3]*
Patients (%) obtenant une amélioration cliniquement significative[2,3]	35,0	59,0

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

[1] Estimation à l'aide d'un modèle ANCOVA utilisant l'imputation multiple basée sur toutes les données, peu importe l'interruption du traitement à répartition aléatoire ou l'instauration d'autres traitements contre l'obésité ou d'autres interventions contre l'arthrose du genou, et sans égard à la période de sevrage thérapeutique pour les médicaments contre la douleur (ce dernier élément n'est pertinent que pour les critères d'évaluation liés au score WOMAC). Au cours de l'essai, le traitement à répartition aléatoire a été interrompu de façon permanente par 12,5 % et 21,3 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir WEGOVY® et le placebo, respectivement.

[2] Estimation à l'aide d'un modèle de régression logistique basé sur la même procédure d'imputation que pour l'analyse principale.

[3] La variation des scores WOMAC de la douleur de ≤ -37,3 a été utilisée comme seuil d'amélioration significative. Ce seuil a été dérivé des données de l'essai à l'aide de méthodes d'ancrage.

Essais STEP-HFpEF et STEP-HFpEF-DM menés chez des patients obèses atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée avec ou sans diabète de type 2

Les essais STEP-HFpEF-DM et STEP-HFpEF étaient des essais à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, d'une durée de 52 semaines, comprenant des patients atteints d'obésité et d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEp) avec ou sans diabète de type 2. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir WEGOVY® ou un placebo une fois par semaine en plus du traitement de référence de l'insuffisance cardiaque.

Tableau 13 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques menées chez des patients adultes atteints d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) et d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe N (%)
STEP HFpEF - 4665	52 semaines, à double insu, contrôlé par placebo, chez des patients atteints d'obésité et d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	WEGOVY® 2,4 mg, sous-cutané, une fois par semaine OU Placebo, sous-cutané, une fois par semaine En complément du traitement de référence de l'insuffisance cardiaque	529	68 (33 à 88)	Femmes : 297 (56,1 %) Hommes : 232 (43,9 %)

STEP HFpEF DM - 4773	52 semaines, à double insu, contrôlé par placebo, chez des patients atteints d'obésité, de diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	WEGOVY® 2,4 mg, sous-cutané, une fois par semaine OU Placebo, sous-cutané, une fois par semaine En complément du traitement de référence de l'insuffisance cardiaque	616	68 (37 to 91)	Femmes : 273 (44,3 %) Hommes : 343 (55,7 %)

L'étude STEP HFpEF a recruté 529 patients atteints d'obésité et d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Au début de l'étude, 66,2 % des patients étaient dans la classe II de la New York Heart Association (NYHA), 33,6 % dans la classe III et 0,2 % dans la classe IV. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) médiane était de 57,0 % et l'IMC moyen était de 38,5 kg/m^2. Les patients avaient un âge moyen de 68 ans et 56,1 % étaient des femmes. Les patients recevaient un traitement de référence : 80,7 % des patients étaient traités par des diurétiques, 79,0 % par des bêta-bloquants, 75,0 % par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), 34,8 % par des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) et 3,6 % par des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2). Parmi les participants encore sous traitement à la semaine 52, 83,7 % des patients traités par WEGOVY® recevaient la dose de 2,4 mg (185 patients sur 221) et 97,8 % des patients du groupe placebo recevaient la dose placebo équivalente de 2,4 mg (219 patients sur 224).

L'étude STEP-HFpEF-DM a recruté 616 patients atteints d'obésité, de diabète de type 2 et d'ICFEp. Au début de l'étude, 70,6 % des patients étaient dans la classe II de la NYHA, 29,2 % dans la classe III et 0,2 % dans la classe IV, la FEVG médiane était de 56,0 %, le taux moyen d'HbA1c était de 7,0 % et l'IMC moyen était de 37,9 kg/m^2. Les patients avaient un âge moyen de 68 ans et 44,3 % étaient des femmes. Les patients recevaient un traitement de référence : 80,8 % des patients étaient traités par des diurétiques, 82,8 % par des bêta-bloquants, 81,6 % par des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA, 32,5 % par des ARM, 32,8 % par des iSGLT2, 71,9 % par de la metformine, 20,8 % par de l'insuline, 14,9 % par des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) et 17,5 % par des sulfonylurées. Parmi les participants encore sous traitement à la semaine 52, 80,4 % des patients traités par WEGOVY® recevaient la dose de 2,4 mg (209 patients sur 260) et 95,8 % des patients du groupe placebo recevaient la dose placebo équivalente de 2,4 mg (248 patients sur 259).

Les deux critères d'évaluation principaux étaient la variation en pourcentage du poids corporel par rapport au poids initial et la variation par rapport aux valeurs initiales des résultats obtenus au questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-CSS) rempli par le patient. Le questionnaire KCCQ-CSS comprend les domaines des symptômes (fréquence et fardeau) et des limitations physiques. Le score varie de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant un meilleur état de santé.

Dans les deux essais, WEGOVY® a entraîné un effet supérieur sur le KCCQ-CSS et la variation du poids corporel (Tableau 14).

Tableau 14 Résultats relatifs au questionnaire KCCQ-CSS et au poids corporel

	STEP HFpEF		STEP HFpEF DM	
	Placebo	**WEGOVY®**	**Placebo**	**WEGOVY®**
Ensemble d'analyse intégral (N)	266	263	306	310
KCCQ-CSS (score)				
Valeurs initiales	55,5	57,9	56,4	58,8
Variation par rapport aux valeurs initiales[1]	8,7	16,6	6,4	13,7
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 95 %)	7,8 (4,8 à 10,9)*		7,3 (4,1 à 10,4)*	
Patients (%) obtenant une variation significative[2]	32,5	43,2	30,5	42,7
Poids corporel				
Valeurs initiales (kg)	108,4	108,3	105,2	106,4
Variation (%) par rapport aux valeurs initiales[1]	-2,6	-13,3	-3,4	-9,8
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 95 %)	-10,7 (-11,9 à -9,4)*		-6,4 (-7,6 à -5,2)*	

[1] Estimation à l'aide d'un modèle ANCOVA utilisant l'imputation multiple et composite basée sur toutes les données, peu importe l'interruption du traitement à répartition aléatoire ou l'instauration d'un autre traitement contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.
[2] Analyse des répondants avec un seuil de changement significatif chez le patient de 17,2 points pour l'essai STEP HFpEF et 16,3 points pour l'essai STEP HFpEF DM (dérivé d'une méthode d'ancrage basée sur l'amélioration d'une catégorie selon le questionnaire sur l'impression globale du patient sur son état [Patient Global Impression of Status, PGI-S]). Le pourcentage est basé sur les patients ayant fait l'objet d'une observation lors de la visite.

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

Gestion du poids à long terme chez les adolescents (âgés de 12 à < 18 ans)
WEGOVY® a été évalué dans le cadre d'un essai multicentrique de 68 semaines, à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles et contrôlé par placebo mené chez 201 patients pédiatriques pubères âgés de 12 à moins de 18 ans, avec un IMC ≥ 95e percentile pour l'âge et le sexe ou selon les courbes de croissance spécifiques à l'âge et au sexe (voir la section 1.1 Pédiatrie). Après une période de rodage de 12 semaines d'intervention non pharmacologique (ayant compris des recommandations alimentaires et des conseils sur l'activité physique), les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir WEGOVY® une fois par semaine ou un placebo une fois par semaine. WEGOVY® ou le placebo correspondant a été augmenté progressivement jusqu'à 2,4 mg par voie sous-cutanée chaque semaine ou à la dose maximale tolérée pendant une période de 16 semaines suivie de 52 semaines sous dose d'entretien. Parmi les patients traités par WEGOVY® ayant terminé l'essai, 86,7 % recevaient une dose de 2,4 mg à la fin de l'essai.

L'âge moyen était de 15,4 ans; 37,8 % des patients étaient des hommes, 79,1 % étaient caucasiens, 8 % étaient noirs ou afro-américains et 2 % étaient asiatiques; 10,9 % étaient hispaniques ou latino-américains. Le poids corporel initial moyen était de 107,5 kg et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 37,0 kg/m², tandis que la variation moyenne de l'écart-type (É.-T.) de l'IMC était de +3,31.

Les proportions de patients qui ont cessé de prendre le médicament à l'étude étaient de 10,4 % dans le groupe traité par WEGOVY® et de 10,4 % dans le groupe traité par placebo; 4,5 % des patients traités par WEGOVY® et 6 % des patients traités par placebo ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable.

Tableau 4 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques menées chez des adolescents atteints d'obésité (IMC ≥ 95e percentile pour l'âge et le sexe)

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (N)	Âge moyen (tranche)	Sexe N (%)
STEP TEENS – 4451	Essai à double insu de 68 semaines contrôlé par placebo	WEGOVY® 2,4 mg, par voie sous-cutanée, une fois par semaine OU Placebo, par voie sous-cutanée, une fois par semaine	201	15,4 (12 à 18)	Filles : 125 (62,2 %) Garçons : 76 (37,8 %)

Le critère d'évaluation principal de l'étude STEP Teens menée chez des patients adolescents atteints d'obésité était la variation en pourcentage de l'IMC entre le début de l'étude et la semaine 68. Après 68 semaines, le traitement par WEGOVY® a entraîné une réduction statistiquement significative de l'IMC en pourcentage par rapport au placebo. Des proportions plus importantes de patients traités par WEGOVY® ont atteint une perte de poids ≥ 5 % que ceux traités par placebo, comme indiqué dans le Tableau .

Tableau 56 Changements du poids et de l'IMC à la semaine 68 pour les patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans

Intention de traiter[a]	PLACEBO N = 67	WEGOVY® N = 134
IMC		
IMC initial	35,7	37,7
Variation (%) par rapport aux valeurs initiales de l'IMC (moyenne des moindres carrés[1])	0,6	-16,1
Différence (%) par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés)		-16,7 (-20,3; -13,2)*
% de patients ayant perdu au moins 5 % de poids corporel	16,3	73,2
Différence (%) par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés) (IC à 95 %)		56,9 (44,6; 69,1)*
% de patients ayant perdu au moins 10 % de poids corporel	6,8	62,8
% de patients ayant perdu au moins 15 % de poids corporel	4,3	53,2
% de patients ayant perdu au moins 20 % de poids corporel	2,8	36,6
Poids corporel		
Moyenne initiale (kg)	102,6	109,9
Variation (%) par rapport aux valeurs initiales (moyenne des moindres carrés[1])	2,7	-14,7

IC = intervalle de confiance

[a] La population en intention de traiter inclut tous les patients répartis aléatoirement, y compris 1 patient traité par WEGOVY® qui a été réparti aléatoirement, mais n'a jamais été traité. À la semaine 68, l'IMC et le poids corporel étaient manquants pour 2,2 % et 7,5 % des patients répartis aléatoirement pour recevoir WEGOVY® et le placebo, respectivement. Les données manquantes ont été imputées à des sujets récupérés (RD-IM) à l'aide des données disponibles sur la valeur et le moment de la dernière observation disponible portant sur le traitement et la valeur initiale du critère d'évaluation.

[1] Estimations basées sur un modèle d'analyse de covariance incluant les groupes de traitement et de stratification (sexe, groupe du stade de Tanner), incluant l'interaction entre les groupes de stratification comme facteurs et la valeur initiale comme covariable.

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

La variation de l'IMC dans le temps avec WEGOVY® et le placebo entre le début de l'étude et la semaine 68 est illustrée à la **Error! Reference source not found.**.

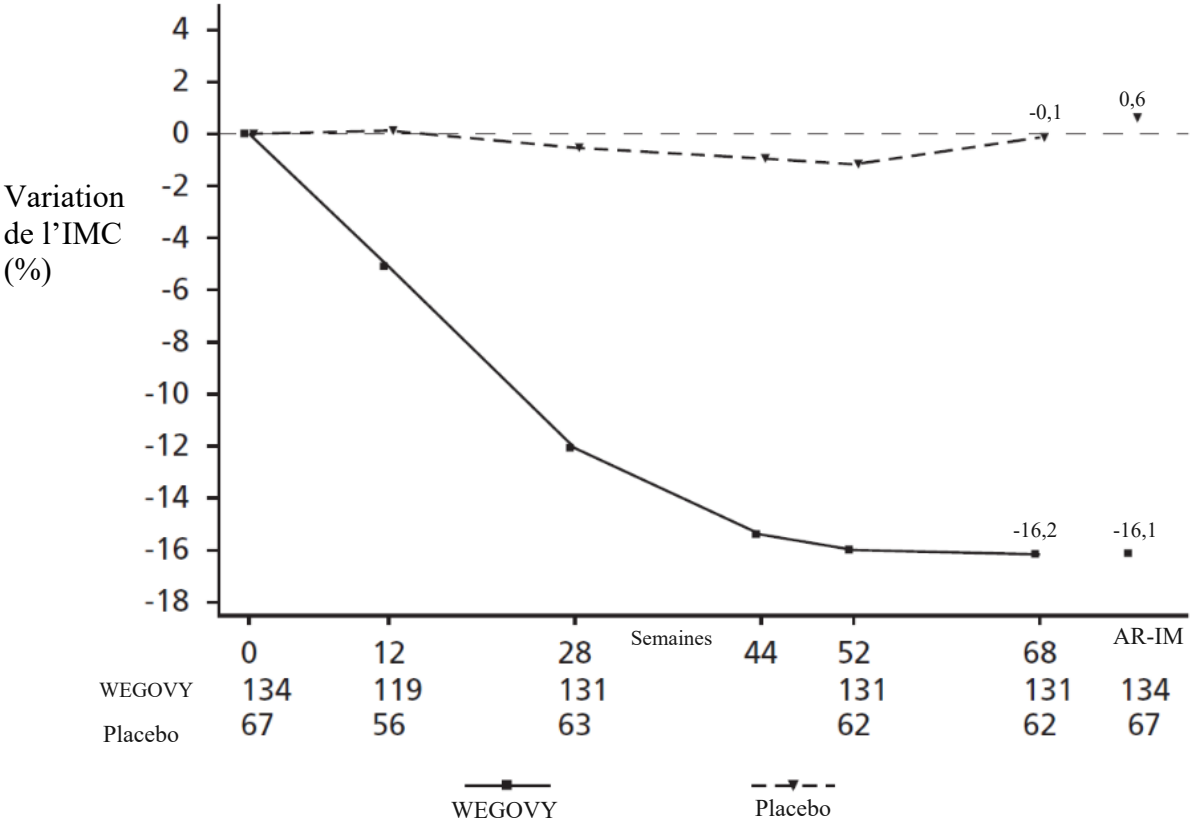


Figure 3 Variation de l'IMC par rapport aux valeurs initiales (%) chez les patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans

Les variations du tour de taille et des paramètres cardiométaboliques observées avec WEGOVY® au cours de l'étude menée auprès de patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans sont présentées dans le Tableau 17.

Tableau 67 Changements moyens des paramètres anthropométriques et cardiométaboliques chez des patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans

	PLACEBO N = 67		**WEGOVY® N = 134**		
	Valeur initiale	**Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés[1])**	**Valeur initiale**	**Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés[1])**	**Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés)**
Tour de taille (cm)	107,3	-0,6	111,9	-12,7	-12,1

	PLACEBO N = 67		WEGOVY® N = 134		
	Valeur initiale	**Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés[1])**	**Valeur initiale**	**Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne des moindres carrés[1])**	**Différence par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés)**
Tension artérielle systolique (mmHg)	120	-0,8	120	-2,7	-1,9
Tension artérielle diastolique (mmHg)	73	-0,8	73	-1,4	-0,6
Fréquence cardiaque[2]	76	-2,3	79	1,2	3,5
HbA1c (%)*	5,4	-0,1	5,5	-0,4	-0,2
Glycémie à jeun (mmol/L)*	5,0	-0,02	5,0	-0,2	-0,2
ALT (U/L)	20	-4,9	23	-18,3	-14,1
Cholestérol total (mmol/L)**	4,2	-1,4	4,1	-8,3	-7,1
Cholestérol LDL (mmol/L)**	2,4	-3,6	2,3	-9,9	-6,6
Cholestérol HDL (mmol/L)**	1,1	3,2	1,1	8,0	4,7
Triglycérides (mmol/L)**	1,2	2,6	1,3	-28,4	-30,2

Les données manquantes ont été imputées à des sujets récupérés (RD-IM) à l'aide des données disponibles sur la valeur et le moment de la dernière observation disponible portant sur le traitement et la valeur initiale du critère d'évaluation.
[1] Estimations basées sur un modèle d'analyse de covariance incluant les groupes de traitement et de stratification (sexe, groupe du stade de Tanner), incluant l'interaction entre les groupes de stratification comme facteurs et la valeur initiale comme covariable.
[2] Estimations basées sur un modèle mixte pour mesures répétées, incluant le traitement comme facteur et la valeur initiale comme covariable, tous intégrés pendant la visite.
* Pour les patients sans diabète de type 2 lors de la répartition aléatoire (N = 129 pour les patients traités par WEGOVY® et N = 64 pour les patients traités par placebo).
** La valeur initiale est la moyenne géométrique.

L'étude STEP TEENS comprenait 5 patients traités par WEGOVY® et 3 patients traités par placebo atteints de diabète de type 2 préexistant. La taille de l'échantillon était inadéquate pour tirer des conclusions, mais il n'y avait aucune différence apparente dans le profil d'efficacité clinique chez les patients diabétiques par rapport à la population générale. Les données présentées dans les tableaux ci-dessus comprennent les patients atteints de diabète de type 2, à l'exception des paramètres glycémiques présentés dans le tableau 17.

Réduction du risque d'infarctus du myocarde non mortel

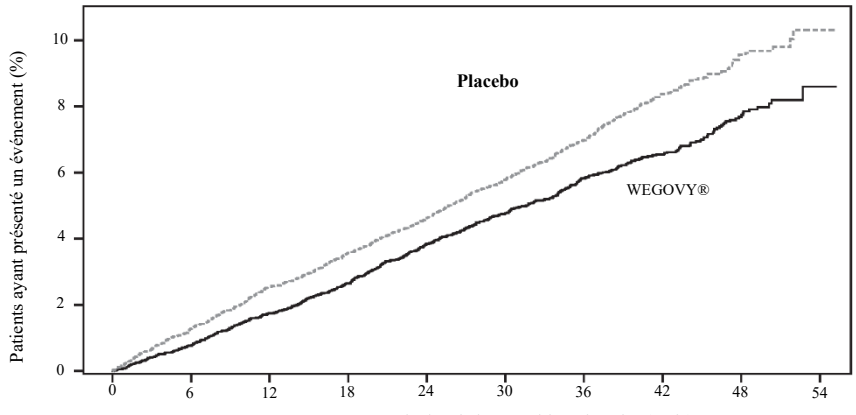
Essai sur les résultats cardiovasculaires chez les patients présentant un surpoids ou atteints d'obésité - SELECT

SELECT était un essai à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et axé sur les événements mené auprès de 17 604 patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie (67,6 % avec un antécédent d'infarctus du myocarde uniquement, 17,8 % avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral uniquement et 4,4 % avec une maladie artérielle périphérique uniquement; 8,2 % avec au moins deux événements cardiovasculaires antérieurs) et présentant un IMC ≥ 27 kg/m^2. Les patients ayant des antécédents de diabète de type 1 ou 2 ont été exclus. La durée médiane de participation à l'essai était de 41,8 mois. La population à l'étude était composée de 27,7 % de femmes et de 72,3 % d'hommes, avec un âge moyen de 61,6 ans; 38,2 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans (n = 6 728) et 7,8 % étaient âgés de ≥ 75 ans (n = 1 366). L'IMC moyen était de 33,3 kg/m^2 et le poids corporel moyen était de 96,7 kg.

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le sémaglutide 2,4 mg (n = 8 803) ou un placebo (n = 8 801) en plus du traitement de référence. Au début de l'étude, 92,0 % des patients recevaient des médicaments cardiovasculaires (70,2 % des bêta-bloquants, 45,0 % des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], 29,5 % des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et 26,9 % des inhibiteurs calciques), 90,1 % des patients recevaient des agents hypolipémiants (principalement des statines, 87,6 %) et 86,2 % recevaient des agents antiplaquettaires.

Au début de l'étude, la plupart des patients présentaient des comorbidités cardiovasculaires : 64,5 % avaient un taux d'HbA$_{1c}$ ≥ 5,7 % indicatif de prédiabète, 24,3 % présentaient une insuffisance cardiaque chronique, 81,8 % souffraient d'hypertension et 46,8 % présentaient une inflammation (taux de protéine C réactive à haute sensibilité [hsCRP] ≥ 2 mg/L). L'étude comprenait également des patients atteints d'insuffisance rénale légère (48,7 %), modérée (10,4 %) ou grave (0,4 %).

Le critère d'évaluation principal était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ÉCIM), défini comme un critère d'évaluation composite consistant en : un décès d'origine CV, un infarctus du myocarde non mortel ou un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel. Les résultats sont présentés de la Figure à la Figure .

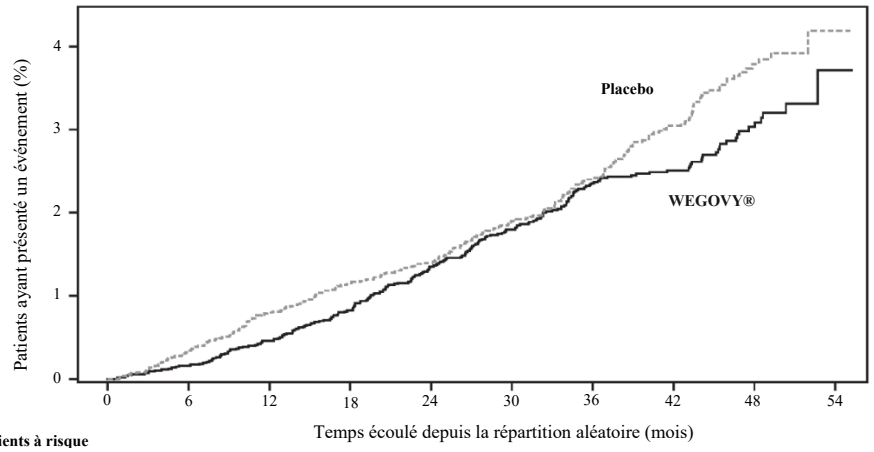


Patients à risque										
WEGOVY®	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734	71
Placebo	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672	59

Données recueillies lors de la période de l'essai. Les estimations de l'incidence cumulée sont fondées sur le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue du premier ÉCIM confirmé par le CEE, avec les décès n'étant pas d'origine CV modélisés comme risque concurrentiel à l'aide de l'estimateur Aalen-Johansen. Les sujets qui ne présentaient pas d'événements d'intérêt particulier ont été censurés à la fin de leur période d'observation en cours d'essai. Le délai entre la répartition aléatoire et le premier ÉCIM a été analysé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox avec le traitement comme facteur fixe catégorique.
CEE : comité d'examen des événements; CV : cardiovasculaire; ÉCIM : événement cardiovasculaire indésirable majeur.

.

Figure 4 Fonction d'incidence cumulée : Temps écoulé avant la première survenue d'un ÉCIM dans l'essai SELECT

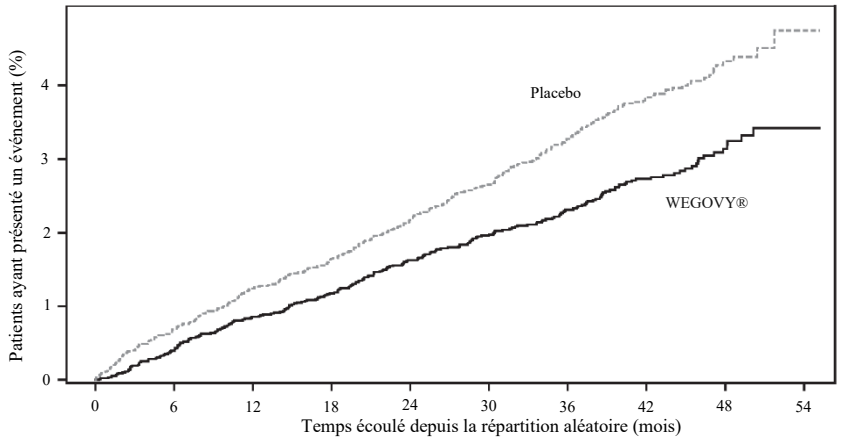


Patients à risque

WEGOVY®	**8803**	**8748**	**8673**	**8584**	**8465**	**7452**	**5988**	**4315**	**1832**	**73**
Placebo	**8801**	**8733**	**8634**	**8528**	**8430**	**7395**	**5938**	**4250**	**1793**	**64**

Données recueillies lors de la période de l'essai. Les estimations de l'incidence cumulée sont fondées sur le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue d'un décès d'origine CV confirmé par le CEE, avec les décès n'étant pas d'origine CV modélisés comme risque concurrentiel à l'aide de l'estimateur Aalen-Johansen. Les sujets ne présentant pas d'événements d'intérêt particulier seront censurés à la fin de leur période d'observation en cours d'essai. Les décès d'origine CV confirmés par le CEE comprennent les décès dus aux maladies cardiovasculaires confirmés par le CEE et les causes de décès indéterminées confirmées par le CEE.
CEE : comité d'examen des événements; CV : cardiovasculaire.

Figure 5 Fonction d'incidence cumulée : Temps écoulé avant la première survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire dans l'essai SELECT

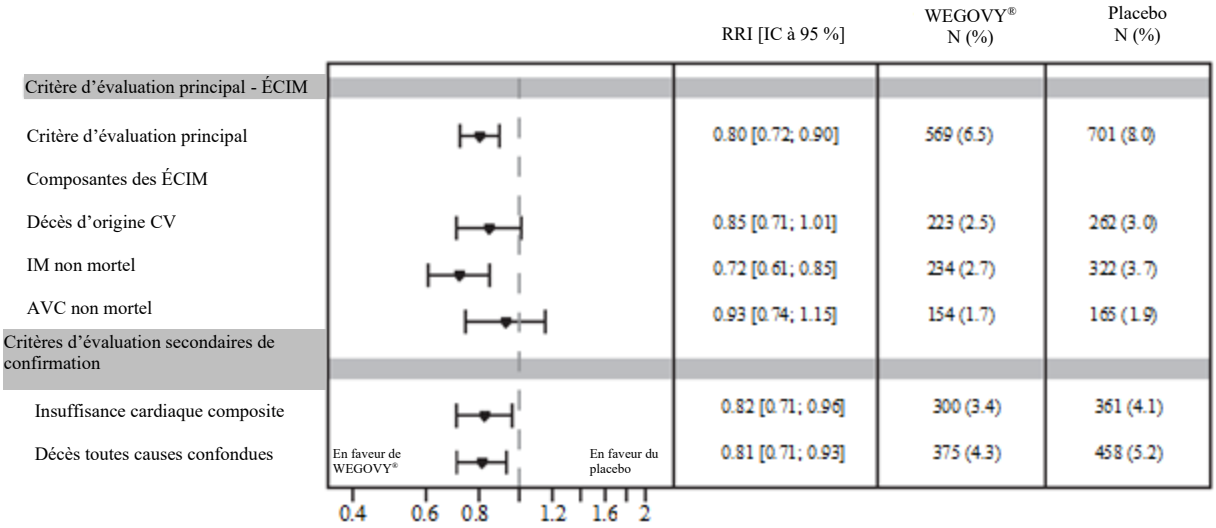


Patients à risque

WEGOVY®	8803	8713	8598	8484	8332	7309	5862	4200	1774	73
Placebo	8801	8674	8534	8398	8258	7206	5742	4089	1712	62

Données recueillies lors de la période de l'essai. Les estimations de l'incidence cumulée sont fondées sur le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue du premier infarctus du myocarde non mortel confirmé par le CEE, avec les décès toutes causes confondues modélisés comme risque concurrentiel à l'aide de l'estimateur Aalen-Johansen. Les sujets qui ne présentaient pas d'événements d'intérêt particulier ont été censurés à la fin de leur période d'observation en cours d'essai.
CEE : comité d'examen des événements.

Figure 6 Fonction d'incidence cumulée : Temps écoulé avant la première survenue d'un infarctus du myocarde non mortel dans l'essai SELECT



Données recueillies lors de la période de l'essai. Le temps écoulé entre la répartition aléatoire et chaque critère d'évaluation a été analysé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox avec le traitement comme facteur fixe catégorique. Les sujets qui ne présentaient pas d'événements d'intérêt particulier ont été censurés à la fin de leur période de participation à l'essai. Pour le critère d'évaluation principal, le RRI et l'IC ont été ajustés en fonction de la conception séquentielle du groupe en utilisant l'ordre du rapport de probabilité. Les critères d'évaluation secondaires ne sont pas sous contrôle de multiplicité. Les décès d'origine CV comprennent les décès dus aux maladies cardiovasculaires et les causes de décès indéterminées.
RRI : rapport de risques instantanés; IC : intervalle de confiance; N : nombre de sujets ayant présenté des événements; % : pourcentage de sujets ayant présenté des événements.
AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ÉCIM : événement cardiovasculaire indésirable majeur; IM : infarctus du myocarde.

Figure 7 Graphique en forêt du temps écoulé entre la répartition aléatoire et le premier ÉCIM et les composantes, incluant les critères d'évaluation secondaires de confirmation

Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient le critère d'évaluation composite de l'insuffisance cardiaque et le décès toutes causes confondues. Le critère d'évaluation composite de l'insuffisance cardiaque a été défini comme le temps écoulé jusqu'à la première survenue d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'une consultation urgente pour insuffisance cardiaque ou d'un décès d'origine cardiovasculaire.

Tous les patients de l'étude SELECT étaient non diabétiques au moment de leur inscription. À la semaine 117, 5,3 % des patients traités par le sémaglutide et 16,8 % des patients recevant le placebo avaient présenté une détérioration du statut glycémique par rapport aux valeurs initiales (c.-à-d. qu'ils étaient passés d'un état normoglycémique à un état prédiabétique ou diabétique, ou d'un état prédiabétique à un état diabétique).

Les effets de WEGOVY sur d'autres paramètres, notamment le poids corporel, le tour de taille, la tension artérielle, les lipides sanguins et le taux de protéine C réactive à haute sensibilité (*High-sensitivity C-reactive protein*, hsCRP), étaient conformes aux résultats des études STEP 1 à 3.

Stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) non cirrhotique chez des adultes atteints de fibrose hépatique modérée à avancée

ESSENCE-4553

L'innocuité et l'efficacité de WEGOVY® ont été évaluées à la semaine 72 dans le cadre de l'essai ESSENCE, un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo d'une

durée de 240 semaines. Les patients inscrits avaient subi une biopsie du foie récemment ou au début de l'étude montrant une maladie stéatosique du foie associée à un dysfonctionnement métabolique (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD) significative sur le plan clinique, définie comme une MASH avec fibrose de stade 2 ou 3 et un score NAS (score d'activité de la stéatose hépatique non alcoolique) ≥ 4 avec un score de 1 ou plus pour la stéatose, l'inflammation lobulaire et la ballonisation des hépatocytes. La détermination de l'efficacité était fondée sur l'effet de WEGOVY® sur la résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose hépatique et sur une amélioration d'au moins un stade de la fibrose hépatique sans aggravation de la stéatohépatite, d'après les biopsies du foie effectuées 72 semaines après le début de l'étude. Les termes « MASH » et « stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) » sont utilisés comme des synonymes tout au long de la monographie de produit.

L'analyse de la semaine 72 comprenait 800 patients présentant une fibrose de stade F2 ou F3 (à l'admissibilité) répartis aléatoirement selon un rapport de 1:2 pour recevoir un placebo (n = 266) ou WEGOVY® à 2,4 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine (n = 534), en plus du traitement de référence pour les comorbidités cardiométaboliques et des conseils sur un mode de vie sain. WEGOVY® ou le placebo correspondant a été progressivement augmenté jusqu'à 2,4 mg une fois par semaine pendant les 16 premières semaines de la période de traitement. L'augmentation progressive de la dose pouvait être prolongée ou les patients pouvaient continuer à recevoir une dose plus faible si la dose de 2,4 mg une fois par semaine n'était pas tolérée.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient équilibrées entre le groupe recevant le traitement et celui recevant le placebo. Dans l'ensemble, l'âge moyen des patients était de 56 ans, 25,3 % étaient âgés de 65 ans et plus, 57,1 % étaient des femmes, 18,3 % étaient des Hispaniques, 67,5 % étaient des Blancs, 27,0 % étaient des Asiatiques et 0,6 % étaient des Noirs ou Afro-Américains. Les caractéristiques initiales sont présentées dans le

Tableau 78.

Tableau 78 Caractéristiques initiales chez des patients adultes atteints de MASH non cirrhotique avec fibrose de stade 2 à 3 dans le cadre de l'étude ESSENCE

Caractéristique	Dans l'ensemble (N = 800)
Stade de la fibrose, n (%) F2 F3	 250 (31,3) 550 (68,8)
Indice de masse corporelle (IMC, kg/m^2), n (%) < 25 25 à 30 30 à 35 ≥ 35	 53 (6,6) 164 (20,5) 252 (31,5) 330 (41,3)
MASH chez des patients minces*, n (%)	22 (2,8)
Diabète de type 2, n (%)	447 (55,9)
Hypertension, n (%)**	503 (62,9)
Dyslipidémie, n (%)**	198 (24,8)
Élastométrie impulsionnelle à vibration contrôlée (VCTE) (kPa) Médiane (Q1; Q3) Min.; max.	 10,9 (8,6; 15,5) 3.9; 69,8
Paramètre d'atténuation contrôlée (CAP) (dB/m) Médiane (Q1; Q3)	 331 (301; 361)

Min.; max.	112; 400
Indice de fibrose basé sur 4 facteurs (FIB-4) Médiane (Q1; Q3) Min.; max.	 1,6 (1,1; 2,3) 0.3; 7,4
Fibrose hépatique améliorée (ELF) Médiane (Q1; Q3) Min.; max.	 9,9 (9,3; 10,5) 7.4; 13,2

* La MASH chez des patients minces est définie comme un IMC < 25 kg/m^2 pour les sujets non asiatiques et un IMC < 23 kg/m^2 pour les sujets asiatiques.
kPa = kilopascal; dB/m = décibels par mètre.
** La fréquence signalée est basée sur les termes « hypertension » et « dyslipidémie » signalés par le chercheur.

Le **Error! Reference source not found.** présente les résultats histopathologiques liés au critère d'évaluation principal à la semaine 72 en comparant WEGOVY® à un placebo pour 1) le pourcentage estimé de patients présentant une résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose hépatique et 2) le pourcentage estimé de patients présentant une amélioration d'au moins un stade de la fibrose hépatique sans aggravation de la stéatohépatite. Les résultats liés au critère d'évaluation secondaire du pourcentage estimé de patients présentant une résolution de la stéatohépatite et une amélioration de la fibrose hépatique à la semaine 72 sont également présentés dans le **Error! Reference source not found.**. WEGOVY® a démontré une amélioration de ces paramètres histopathologiques à la semaine 72 comparativement au placebo.

Tableau 8 Résultats sur l'efficacité à la semaine 72 chez des patients adultes atteints de MASH non cirrhotique avec fibrose de stade 2 ou de stade 3 dans le cadre de l'étude ESSENCE

	Placebo **N =** 266	**WEGOVY®** **N =** 534
Résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose hépatique[1]		
Taux de réponse (%)[2]	34,3	62,9
Différence du taux de réponse par rapport au placebo (IC à 95 %)[3]		28,6 (21,1; 36,2)*
Amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la stéatohépatite[4]		
Taux de réponse (%)[2]	22,4	36,8
Différence du taux de réponse par rapport au placebo (IC à 95 %)[3]		14,4 (7,5; 21,3)*
Résolution de la stéatohépatite et amélioration de la fibrose hépatique[5]		
Taux de réponse (%)[2]	16,1	32,7
Différence du taux de réponse par rapport au placebo (IC à 95 %)[3]		16,5 (10,2; 22,8)*

* $p < 0,0001$. Valeur p unilatérale pour le test de supériorité. Le taux d'erreur de type I par famille (FWER, *family-wise type I error rate*) pour les tests de confirmation a été contrôlé au moyen de l'approche graphique par Bretz *et al*. De plus, on a utilisé des fonctions de consommation du risque distinctes relativement aux erreurs de type 1 pour chaque critère de confirmation de la partie 1.
[1] La résolution de la stéatohépatite est définie comme un score d'activité de la stéatose hépatique non alcoolique (score NAS) de 0 à 1 pour l'inflammation, de 0 pour la ballonisation et de n'importe quelle valeur pour la stéatose (selon le Clinical Research Network [CRN] de la stéatose hépatique non alcoolique [SHNA]). La fibrose est évaluée sur l'échelle de fibrose du CRN de la SHNA allant de 0 à 4.
[2] Basé sur de multiples données imputées. Les observations manquantes ont été imputées avec imputation multiple (IM) basée sur une référence inconditionnelle.
[3] Estimation faite à l'aide d'un test Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction du statut initial du diabète (présence ou absence) et du stade initial de la fibrose (F2 ou F3).

Les observations manquantes ont été imputées avec imputations multiples (IM) basées sur une référence inconditionnelle et des résultats regroupés en utilisant la règle de Rubin pour générer des estimations, des valeurs *p* et des intervalles de confiance.
[4] L'amélioration de la fibrose est définie comme une amélioration de ≥ 1 grade sur l'échelle de fibrose du CRN de la SHNA. Le terme « sans aggravation de la stéatohépatite » est défini comme aucune augmentation du score NAS par rapport aux valeurs initiales pour la ballonisation, l'inflammation ou la stéatose.
[5] La résolution de la stéatohépatite est définie comme un score NAS de 0 à 1 pour l'inflammation, de 0 pour la ballonisation et de n'importe quelle valeur pour la stéatose (selon le CRN de la SHNA). L'amélioration de la fibrose est définie comme une amélioration de ≥ 1 grade sur l'échelle de fibrose du CRN de la SHNA.

Un autre critère d'évaluation secondaire était la variation en pourcentage du poids corporel à la semaine 72 par rapport aux valeurs initiales. Les patients traités par WEGOVY® (poids corporel initial moyen de 95,4 kg) ont obtenu une perte de poids moyenne de 10,5 % par rapport aux valeurs initiales à la semaine 72 et les patients recevant le placebo (poids initial moyen de 97,6 kg) ont obtenu une perte de poids moyenne de 2 % par rapport aux valeurs initiales à la semaine 72; le traitement par WEGOVY® a entraîné une perte de poids moyenne par rapport aux valeurs initiales 8,5 % supérieure à celle obtenue avec le placebo (IC à 95 % : 7,4 % à 9,5 %).

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Études pharmacologiques sur l'innocuité
Les effets aigus du sémaglutide sur la fonction des 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 télémesurés. Le sémaglutide a généralement été bien toléré, mais il a entraîné les effets à médiation pharmacologique suivants chez le rat : démarche anormale (marche sur les orteils), diminution de la réponse au toucher, passivité, museau sale, léthargie, horripilation et augmentation aiguë et temporaire de la diurèse. Ces effets sont survenus avec des doses inférieures à l'exposition chez l'humain (C_{max}) à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 2,4 mg/semaine. Chez le singe, aucun effet indésirable aigu sur la fonction cardiovasculaire n'a été observé à des doses allant jusqu'à 4 fois l'exposition (C_{max}) à la DMRH. Les essais *in vitro* (canal ionique hERG et fibres de Purkinje isolées de lapin) n'ont révélé aucun effet sur la repolarisation cardiaque.

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

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines, des souris ont reçu par voie sous-cutanée des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour (6, 21 et 65 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{24h}] de 11 400, 38 400, 116 500 h*nmol/L). Une hyperplasie des cellules C de la thyroïde a été observée à tous les

niveaux de doses; par conséquent, on n'a pas pu déterminer une dose sans effet nocif observé (DSENO) pour cette étude.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines, des rats ont reçu par voie sous-cutanée des doses de 0,03, 0,13 et 0,6 mg/kg/jour (0,5, 2 et 10 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{24h}] de 902, 3 860, 18 100 h*nmol/L). En l'absence de résultats indésirables, on a établi la DSENO à 0,6 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées de 52 semaines, des singes cynomolgus ont reçu par voie sous-cutanée des doses de 0,01, 0,06 et 0,36 mg/kg/deux fois par semaine (0,3, 2 et 10 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{72h}] de 1 460, 9 240, 54 700 h*nmol/L). 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.

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

Cancérogénicité
Les tumeurs des cellules C de la thyroïde non mortelles observées chez des rongeurs sont un effet connu de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1. Dans le cadre d'une étude de carcinogénicité de 2 ans menée chez des souris CD-1, des doses sous-cutanées de 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour (2, 6 et 22 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{24h}] de 3 090, 11 400, 39 500 h*nmol/L) ont été administrées aux mâles et des doses de 0,1, 0,3 et 1 mg/kg/jour (0,6, 2 et 6 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{24h}] de 1 110, 3 090, 11 400 h*nmol/L) 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 une DSENO pour cette étude.

Dans le cadre d'une étude de carcinogénicité de 2 ans menée chez des rats Sprague-Dawley, des doses sous-cutanées de 0,0025, 0,01, 0,025 et 0,1 mg/kg/jour ont été administrées (sous la quantification, 0,2, 0,4 et 2 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{24h}] sous la quantification, de 293, 641, 3 820 h*nmol/l). Une augmentation de l'incidence 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 ≥ 0,01 mg/kg/jour et chez les femelles à

0,1 mg/kg/jour. Les augmentations des incidences d'adénomes et de carcinomes des cellules C de la thyroïde étaient largement proportionnelles à la dose. On n'a pas pu déterminer une DSENO pour cette étude.

Dans les deux études, on a établi que les incidences accrues d'hyperplasie, d'adénomes et de carcinomes des cellules C de la thyroïde étaient liées au traitement. Les tumeurs des cellules C de la thyroïde sont rarement observées lors des épreuves de carcinogénicité chez la souris et le rat. La pertinence pour l'humain des cas de tumeurs des cellules C de la thyroïde observés chez ces espèces de rongeurs est inconnue et n'a pas pu être déterminée sur la base des résultats des études cliniques et non cliniques (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité).

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

Toxicité pour la reproduction et le développement
Dans le cadre d'une étude combinée de toxicité sur la fertilité et le développement embryofœtal chez le rat, on a administré des doses sous-cutanées de 0,01, 0,03 et 0,09 mg/kg/jour (0,04, 0,1 et 0,4 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{24h}] de 82,9, 247, 735 h*nmol/L) 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 17e 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 ≥ 0,03 mg/kg/jour. Le sémaglutide a entraîné un effet embryotoxique à des expositions sous le seuil cliniquement pertinent. Le sémaglutide a entraîné des réductions 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 incidences 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 incidences accrues d'anomalies mineures à la dose élevée, y compris des variations squelettiques (composants squelettiques partiellement fusionnés, mal alignés ou présentant une ossification réduite) et des ventricules cervicaux latéraux dilatés. On a ainsi établi la DSENO à 0,01 mg/kg/jour pour la toxicité embryofœtale du sémaglutide chez le rat.

Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez le lapin, on a administré des doses sous-cutanées de 0,001, 0,0025 et 0,0075 mg/kg/jour (0,01, 0,1 et 0,9 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{24h}] de 20,2, 208, 1 530 h*nmol/L) 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 incidence accrue d'ossification incomplète des métacarpes (variation squelettique) aux doses moyenne et élevée, ainsi qu'une augmentation de l'incidence d'autres anomalies squelettiques mineures et non nuisibles à tous les niveaux de doses. On a également observé une incidence accrue d'anomalies viscérales mineures, qui consistaient en une dilatation du bassinet du rein à la dose élevée, et une flexion des membres antérieurs ou des pattes aux doses moyenne et élevée. On a aussi observé un nombre plus élevé de

malformations viscérales aux doses moyenne et élevée qui n'avaient pas été observées chez les témoins qui consistaient en des cas multiples de rétines plissées : absence de corps vitré; malformation cardiaque : dilatation du tronc pulmonaire; absence de rein ou d'uretère; absence de glandes surrénales; et scapula courbée : 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 (0,4, 2 et 6 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{72h}] de 2 000, 10 400, 30 000 h*nmol/L) à des singes gravides tous les 3 jours, du JG20 au JG50. Une perte de poids corporel maternel marquée et une diminution de la consommation d'aliments ont été observées à toutes les doses pendant la période d'administration. Une légère augmentation de l'incidence de malformations fœtales a été observée aux doses moyenne et élevée. Les anomalies fœtales comprenaient des anomalies squelettiques, qui consistaient en des décalages dans l'alignement des vertèbres, des côtes et des sternèbres à la frontière cervico-thoracique observés chez un fœtus dans chacun des groupes recevant la dose moyenne et élevée, une malformation de l'hémisphère droit du cerveau chez un fœtus recevant la dose élevée, en raison d'une accumulation de sang entre la dure-mère et le cerveau, une fusion rénale chez un fœtus recevant la dose moyenne et des kystes hépatiques chez un autre fœtus recevant la dose moyenne. On a ainsi établi la DSENO à 0,015 mg/kg tous les 3 jours pour la toxicité embryofœtale du sémaglutide chez le singe cynomolgus.

Dans une étude de toxicité combinée sur le développement embryofœtal, prénatal et postnatal chez le singe cynomolgus, on a administré des doses sous-cutanées de 0,015, 0,075 et 0,15 mg/kg (0,2, 1 et 3 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{72h}] de 1 320, 6 720, 14 400 h*nmol/L) à des singes gravides tous les 3 jours, du JG20 au JG140. On a observé une incidence plus élevée de pertes prénatales dans les groupes recevant les doses moyenne et élevée. L'incidence 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. L'incidence 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. L'incidence des pertes postnatales était de 0/19 (0 %), 5/17 (29 %), 3/15 (20 %) et 3/14 (21 %) dans le groupe témoin et les groupes recevant la dose faible, moyenne et élevée, respectivement. Les nourrissons étaient légèrement plus petits à la mise bas dans les deux groupes recevant les doses les plus élevées, mais ont atteint un poids normal au cours de la période d'allaitement. On a établi la DSENO à 0,015 mg/kg tous les 3 jours pour la toxicité du sémaglutide sur le développement chez le singe cynomolgus.

Toxicité juvénile

Lors d'une étude de toxicité juvénile chez les rats, des doses sous-cutanées de 0,02, 0,13 et 0,6 mg/kg/jour (0,3, 2 et 8 fois l'exposition chez l'humain [ASC] à la DMRH, basée sur les valeurs animales [ASC_{24h}] de 456, 3 610, 15 000 h*nmol/L) ont été administrées à de jeunes rats, des jours 21 à 98 après la naissance. Comme dans d'autres études, on a observé une diminution du gain de poids corporel, du poids corporel et de la consommation d'aliments chez les animaux ayant reçu du sémaglutide comparativement aux animaux témoins. Le sémaglutide a aussi entraîné un retard de la maturation sexuelle chez les mâles et les femelles. Il n'y a eu aucune répercussion sur la durée du cycle d'ovulation, les organes reproducteurs des deux sexes, la capacité reproductive des deux sexes ni sur la capacité des femelles à maintenir la grossesse.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrWEGOVY®
sémaglutide injection

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

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

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Risque possible de tumeurs thyroïdiennes, parfois cancéreuses

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

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

À quoi sert WEGOVY® :

Pour l'indication/les indications ci-dessous, WEGOVY® a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- WEGOVY® est utilisé pour traiter la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) chez les adultes présentant une cicatrisation du foie (fibrose) modérée à avancée, mais pas de cirrhose du foie. Il est utilisé pour réduire les lésions hépatiques, telles que l'accumulation de graisse, l'inflammation et le tissu cicatriciel dans le foie chez les adultes atteints de MASH.

Pour l'indication/les indications ci-dessous, WEGOVY® a été approuvé sans conditions. Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada.

- WEGOVY® est utilisé pour la gestion du poids à long terme en plus d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique chez les adultes qui ont :
  - un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m^2 (obésité) ou
  - un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m^2 et inférieur à 30 kg/m^2 (surpoids) et des problèmes de santé liés au poids.

** L'IMC (indice de masse corporelle) est une mesure de votre poids par rapport à votre taille. Consultez votre professionnel de la santé pour faire mesurer votre IMC.*

- WEGOVY® est utilisé pour la gestion du poids à long terme en plus d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans qui sont atteints d'obésité, diagnostiquée par un professionnel de la santé, et qui n'ont pas réussi à perdre du poids en suivant seulement un régime alimentaire et un programme d'exercice.

- WEGOVY® est utilisé pour réduire le risque de crises cardiaques non fatales chez les adultes ayant des antécédents de maladie cardiaque (comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou une mauvaise circulation sanguine vers les membres) et un IMC ≥ 27 kg/m^2.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.
Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne WEGOVY® :
WEGOVY® est semblable à une hormone naturelle appelée *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) qui est libérée de l'intestin après un repas. WEGOVY® fonctionne en vous donnant la sensation d'être plus rassasié et d'avoir moins faim. WEGOVY® doit être utilisé en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique.

Dans le foie, WEGOVY® agit en ralentissant ou en arrêtant les dommages au foie causés par l'accumulation de graisse et l'inflammation, ainsi qu'en favorisant une réduction de la cicatrisation du foie.

Les ingrédients de WEGOVY® sont :
Ingrédient médicinal : sémaglutide

Stylo à usage unique
Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium et phosphate disodique dihydraté.

Stylo à usage multiple
Ingrédients non médicinaux : acide hydrochlorique, eau pour injection, hydroxyde de sodium, phénol, phosphate disodique dihydraté et propylèneglycol.

WEGOVY® se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
WEGOVY® se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore dans un stylo prérempli.

WEGOVY® est disponible dans une boîte contenant 4 stylos à usage unique, préremplis, jetables, permettant d'injecter des doses de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg ou 2,4 mg. Les stylos administrant des doses de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg contiennent 0,5 mL de solution. Les stylos administrant des doses de 1,7 mg et 2,4 mg contiennent 0,75 mL de solution.

WEGOVY® est disponible dans une boîte contenant 1 stylo à usage multiple, prérempli, jetable, permettant d'injecter des doses de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg ou 2,4 mg. Le stylo administrant la dose de 0,25 mg contient 1,5 mL de solution. Le stylo administrant la dose de 0,5 mg contient soit 1,5 mL ou 3 mL de solution. Les stylos administrant des doses de 1 mg, 1,7 mg et 2,4 mg contiennent 3 mL de solution.

Votre stylo à usage unique ne doit être utilisé qu'une seule fois. Il comprend :
- **une dose préétablie.**
- **un couvre-aiguille** qui masque l'aiguille intégrée avant, pendant et après l'utilisation.
- **une posologie automatique** qui commence lorsque le capuchon de l'aiguille est appuyé contre votre peau comme décrit par votre professionnel de la santé.

Votre stylo à usage multiple peut être utilisé plusieurs fois. Il comprend :
- **4 doses de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg ou 2,4 mg.**
- **4 aiguilles jetables.**

N'utilisez pas WEGOVY® dans les cas suivants :
- vous êtes allergique au sémaglutide ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament.
- vous-même ou un membre de votre famille avez déjà été atteint d'un cancer médullaire de la thyroïde.

- vous souffrez d'une adénomatose pluri-endocrinienne de type 2.
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser WEGOVY®, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous-même ou un membre de votre famille souffrez ou avez déjà souffert d'un carcinome médullaire de la thyroïde (CMT), ou vous souffrez d'une adénomatose pluriendocrinienne de type 2.
- vous souffrez de diabète de type 1.
- vous avez déjà souffert d'acidocétose diabétique (augmentation de la concentration de cétones dans le sang ou l'urine).
- vous avez déjà eu une réaction allergique à OZEMPIC® ou à RYBELSUS®.
- votre fréquence cardiaque est élevée (pouls rapide).
- vous avez déjà présenté une inflammation du pancréas (pancréatite).
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir.
- vous êtes atteint d'insuffisance rénale au stade terminal.
- vous avez des problèmes gastro-intestinaux (digestifs), y compris une diarrhée, une déshydratation et/ou des vomissements graves.
- vous êtes atteint d'une maladie hépatique (du foie).
- vous êtes atteint d'une maladie oculaire diabétique (rétinopathie diabétique).
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque.
- vous avez déjà souffert d'une maladie de la vésicule biliaire.
- vous avez déjà tenté de vous suicider, ou vous avez eu des pensées suicidaires ou fait une dépression.
- vous avez subi une chirurgie bariatrique (de perte de poids).

Autres mises en garde :

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

- *Conduite de véhicules et utilisation de machines*
  - Si vous utilisez ce médicament en association avec certains médicaments contre le diabète (p. ex. une sulfonylurée ou de l'insuline), il est possible que votre glycémie soit faible, ce qui peut réduire votre capacité à vous concentrer ou entraîner des étourdissements. Évitez de conduire ou d'utiliser des machines si vous vous sentez étourdi ou êtes incapable de vous concentrer. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- *Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)*
    - Le fait de prendre certains médicaments contre le diabète (p. ex. une sulfonylurée ou de l'insuline) lorsque vous commencez à prendre WEGOVY® pourrait entraîner une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de vérifier votre glycémie. Cela aidera votre professionnel de la santé à décider si la dose de vos médicaments contre le diabète doit être modifiée.

- *Effets sur le système digestif et déshydratation*
    - Durant le traitement par WEGOVY®, vous pourriez ressentir une sensation de malaise (nausées) ou présenter des vomissements et de la diarrhée. Ces effets secondaires peuvent entraîner une déshydratation (perte de liquides). Il est donc important de boire beaucoup de liquides pour prévenir une déshydratation. Ceci est particulièrement important si vous avez des problèmes rénaux. Si vous avez des questions ou des préoccupations, consultez votre professionnel de la santé.

- *Problèmes gastriques ou intestinaux graves causés par un retard dans l'évacuation de l'estomac (gastroparésie).*
    - L'expérience avec WEGOVY® est limitée chez les patients atteints de gastroparésie. Veuillez consulter votre professionnel de la santé si la situation ci-dessus s'applique à vous.
    - *Aliments ou liquides pénétrant dans les poumons pendant une anesthésie ou une sédation.* Certains patients prenant des médicaments comme WEGOVY® ont présenté des problèmes pendant qu'ils étaient sous anesthésie générale ou sédation lorsque des aliments ou des liquides présents dans leur estomac sont remontés dans les poumons. Informez votre professionnel de la santé que vous prenez WEGOVY® avant de subir une intervention exigeant une anesthésie générale ou une sédation.

- *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 professionnel de la santé, car il pourrait s'agir d'un signe de pancréatite aiguë (inflammation du pancréas).

- *Maladie oculaire diabétique (rétinopathie)*
    - Ce médicament pourrait temporairement aggraver la maladie oculaire diabétique. Si vous êtes atteint d'une maladie oculaire diabétique et ressentez des problèmes oculaires ou visuels pendant que vous prenez ce médicament, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- *Enfants et adolescents*
    - WEGOVY® n'est pas recommandé pour la gestion du poids chez les enfants et les adolescents de moins de 12 ans ou pesant moins de 60 kg (132 livres), puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez ce groupe d'âge et pour cette plage de poids.
    - WEGOVY® n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents pour la réduction du risque d'infarctus du myocarde non mortel, puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées dans cette population.
    - WEGOVY® n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents atteints de MASH, puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées dans cette population

- *Grossesse et allaitement*

- Avisez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez de le devenir. WEGOVY® 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 WEGOVY®, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive.
- N'utilisez pas WEGOVY® si vous allaitez, car on ne sait pas s'il passe dans le lait maternel.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Personnes atteintes de diabète
En particulier, avisez votre professionnel de la santé, votre pharmacien ou votre infirmière si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- une sulfonylurée.
- de l'insuline.

Ne prenez pas WEGOVY® comme substitut à l'insuline.

Les produits suivants pourraient [également] interagir avec WEGOVY® :
Voici une liste non exhaustive des médicaments qui peuvent accroître votre rythme cardiaque. Vous devriez vérifier auprès de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament en association avec WEGOVY® :

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

Avant votre première utilisation du stylo, votre professionnel de la santé vous montrera comment l'utiliser.

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

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

Vous devez utiliser WEGOVY® une fois par semaine, le même jour chaque semaine si possible. Vous pouvez vous administrer l'injection à tout moment de la journée, sans tenir compte des repas. Pour vous aider à vous rappeler d'administrer l'injection de WEGOVY® une fois par semaine uniquement, il est recommandé de noter sur la boîte le jour de la semaine choisi

(p. ex. le mercredi).

Au besoin, vous pouvez changer la journée de votre injection hebdomadaire de WEGOVY®, pourvu qu'il y ait un intervalle d'au moins 3 jours entre les doses de ce médicament.

Votre professionnel de la santé vous prescrira d'abord un régime hypocalorique et un programme d'activité physique lorsque vous commencerez à prendre WEGOVY®. Suivez ce régime et ce programme pendant votre traitement.

Dose habituelle :
Adultes
La dose recommandée est de 2,4 mg une fois par semaine.
Votre traitement commencera à une faible dose qui sera progressivement augmentée au cours des 16 semaines de traitement.

- Lorsque vous commencez à prendre WEGOVY®, la dose initiale est de 0,25 mg une fois par semaine.
- Votre professionnel de la santé vous demandera d'augmenter graduellement votre dose toutes les 4 semaines jusqu'à ce que vous atteigniez la dose recommandée de 2,4 mg une fois par semaine.

On vous demandera de suivre le tableau ci-dessous.

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

- Lorsque vous atteignez la dose recommandée de 2,4 mg, continuez à utiliser cette dose. N'augmentez pas davantage votre dose.

Votre professionnel de la santé évaluera régulièrement votre traitement et pourrait vous demander de modifier votre dose au besoin.

Ne cessez pas d'utiliser ce médicament sans en avoir parlé d'abord à votre professionnel de la santé.

Adolescents
Pour les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, il faut utiliser le même calendrier d'augmentation progressive de la dose que celui des adultes (voir ci-dessus). Les adolescents devraient viser l'atteinte de la dose d'entretien de 2,4 mg, mais ils peuvent la maintenir plus faible si la dose de 2,4 mg ne peut être atteinte ou n'est pas tolérée.

Surdose :
Si vous prenez plus de WEGOVY® que prévu, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé. Vous pourriez présenter des effets secondaires comme ressentir une sensation de malaise (nausées) ou présenter des vomissements et de la diarrhée ou une hypoglycémie (étourdissements, confusion, évanouissement).

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

Dose oubliée :
Si vous oubliez d'injecter une dose et que :

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

Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de WEGOVY® :
Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez WEGOVY®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.
Comme tous les médicaments, ce médicament peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes.

Très fréquents : pouvant toucher plus de 1 personne sur 10

- Nausées ou vomissements
- Diarrhée
- Constipation
- Douleur à l'estomac
- Faiblesse ou fatigue
- Maux de tête

Ces effets disparaissent généralement avec le temps.

Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Étourdissements
- Maux d'estomac ou indigestion
- Rots
- Gaz (flatulence)
- Ballonnement de l'estomac
- Inflammation de l'estomac (gastrite) – les signes comprennent une douleur à l'estomac, des nausées ou des vomissements
- Reflux ou brûlures d'estomac – aussi appelés reflux gastro-œsophagien pathologique
- Perte de cheveux
- Réactions au point d'injection
- Faible glycémie (hypoglycémie) chez les patients diabétiques
- Faible tension artérielle
- Augmentation du taux d'enzymes pancréatiques (p. ex. lipase) observée dans les analyses sanguines
- Hémorroïdes

- Changement dans le goût des aliments ou des boissons

Les signes d'alerte d'une faible glycémie peuvent survenir soudainement. Ils peuvent comprendre ce qui suit : sueurs froides; peau pâle et froide; maux de tête; battements de cœur rapides; nausées ou sensation de faim excessive; changements de la vision; somnolence ou faiblesse; nervosité, anxiété ou confusion; difficultés de concentration ou tremblements.

Votre professionnel de la santé vous indiquera comment traiter une faible glycémie et quoi faire si vous remarquez ces signes d'alerte.

Une faible glycémie est plus susceptible de se produire si vous prenez aussi une sulfonylurée ou de l'insuline. Votre professionnel de la santé pourrait réduire la dose de ces dernières avant l'utilisation de ce médicament.

Peu fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100
- Battements de cœur rapides
- Augmentation du taux d'enzymes pancréatiques (p. ex. amylase) observée dans les analyses sanguines
- Sensation de faiblesse ou évanouissement
- Faible glycémie (hypoglycémie) chez les patients non diabétiques

Fréquence inconnue :
- Occlusion intestinale
- Iléus : affection dans laquelle l'intestin est incapable d'expulser les aliments et les déchets hors du corps (peut causer une forme grave de constipation accompagnée d'autres symptômes comme des douleurs à l'estomac, des ballonnements, des vomissements, etc.)
- Retard dans l'évacuation de l'estomac
- Changement dans la sensation de la peau (p. ex., peau sensible, douleur cutanée, sensation désagréable et anormale au toucher, sensation de picotements et d'aiguilles, y compris fourmillements ou sensations de piqûre ou de brûlure dans la peau)

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Patients atteints de diabète de type 2 – Complications liées à une **rétinopathie diabétique** (complications d'une maladie oculaire liée au diabète ou de problèmes oculaires diabétiques) : vision floue, vision qui fluctue, perte de vision, trouble de la vision des couleurs.		√	
Calculs biliaires (masses solides qui se forment dans la vésicule biliaire) : douleur soudaine dans la partie supérieure de l'estomac ou		√	√

dans le dos, souvent à droite, nausées, vomissements, indigestion ou crampes			
Peu fréquent			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur grave et persistante dans la région de l'estomac		√	√
Patients atteints de diabète de type 2 – **Hypoglycémie grave** (faible taux de sucre dans le sang) : sensation de confusion, spasmes et évanouissement		√	
Appendicite (inflammation de l'appendice) : douleur soudaine au milieu ou au bas du côté droit de l'abdomen, frissons, fièvre, nausées, vomissements		√	√
Lésion rénale aiguë (diminution soudaine de la fonction rénale) : enflure des jambes, des chevilles et des pieds, sensation de fatigue, confusion, essoufflement, urine insuffisante		√	√
Rare			
Réaction allergique grave/réaction anaphylactique/œdème de Quincke (réponse soudaine et intense du système immunitaire) : difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge avec difficulté à avaler et rythme cardiaque rapide		√	√

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 à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :
Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Gardez-le loin de l'élément réfrigérant du réfrigérateur. Ne congelez pas WEGOVY® et n'utilisez pas WEGOVY® s'il a été congelé. Protégez-le de la chaleur excessive et de la lumière.

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

WEGOVY® ne doit pas être utilisé s'il n'apparaît pas limpide et incolore ou presque incolore.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux d'égout ou avec les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Stylo à usage unique
Conservez le stylo WEGOVY® à usage unique au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Au besoin, avant le retrait du capuchon, chaque stylo à usage unique peut être conservé à une température inférieure à 30 °C pendant un total de 28 jours.

Si votre stylo a été exposé à la lumière ou à des températures supérieures à 30 °C, a été sorti du réfrigérateur pendant plus de 28 jours ou a été congelé, jetez-le.

L'entreposage du stylo WEGOVY® à usage unique dans l'emballage d'origine est recommandé jusqu'au moment de l'administration afin de le protéger de la lumière.

Jetez en toute sécurité le stylo WEGOVY® à usage unique dans un contenant pour objets pointus et tranchants après utilisation. Ne mettez pas au rebut le stylo dans vos ordures ménagères.

Stylo à usage multiple
En dehors des périodes d'utilisation, laissez le capuchon sur le stylo pour le protéger de la lumière.

Avant ouverture :
Conservez le produit au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pendant la période d'utilisation :
Vous pouvez conserver le stylo pendant 8 semaines lorsqu'il est entreposé à une température inférieure à 30 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Si votre stylo a été exposé à des températures supérieures à 30 °C, a été sorti du réfrigérateur pendant plus de 8 semaines ou a été congelé, jetez-le.

Retirez toujours l'aiguille d'injection après chaque injection et rangez le stylo sans qu'une aiguille y soit fixée. Ceci permet d'éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection, une fuite de solution ou une dose inexacte.

Pour en savoir plus sur WEGOVY® :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (www.novonordisk.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-465-4334.

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

Date d'approbation : 10 décembre 2025

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

© 2025
Novo Nordisk Canada Inc.

Directives d'utilisation
Stylo prérempli à usage multiple WEGOVY® (FlexTouch®)

Avant d'utiliser votre stylo WEGOVY® une fois par semaine, **lisez attentivement ces directives** et discutez avec votre professionnel de la santé, votre infirmière ou votre pharmacien de la façon d'injecter WEGOVY® correctement.

Le stylo WEGOVY® est un stylo à usage multiple qui **contient 4 de vos doses prescrites de WEGOVY®, ce qui correspond à 4 utilisations de 1 fois par semaine**.

Veuillez utiliser le tableau situé au dos de la boîte pour noter le nombre d'injections que vous avez reçues et le nombre de doses restantes dans votre stylo.

WEGOVY® est offert en cinq concentrations différentes, chacune contenant l'une des doses prescrites suivantes de sémaglutide :

Commencez toujours par vérifier l'étiquette de votre stylo pour vous assurer qu'il contient la dose prescrite de WEGOVY®.
Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables à usage unique NovoFine® Plus ou NovoFine® d'une longueur maximale de 8 mm.

L'emballage contient :
- 1 stylo WEGOVY®
- 4 aiguilles jetables
- 1 feuillet

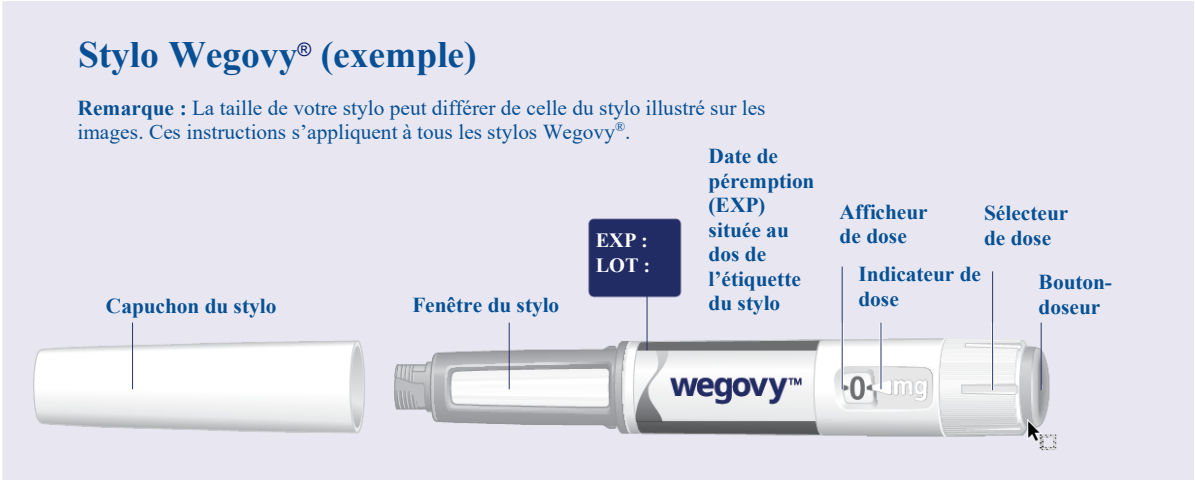
⚠ **Renseignements importants**

Lisez les directives suivantes avant de commencer à utiliser WEGOVY®. Ces renseignements ne remplacent pas les discussions avec votre fournisseur de soins de santé concernant votre état de santé ou votre traitement.

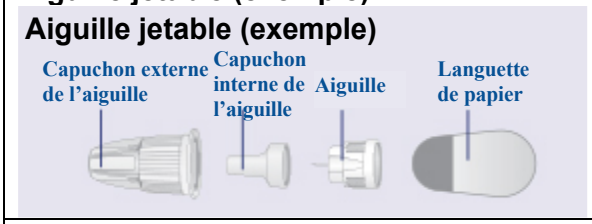
- **Injectez une seule dose de WEGOVY® une fois par semaine.** Si vous ne prenez pas votre dose de WEGOVY® comme prescrit, vous pourriez ne pas bénéficier de l'effet prévu de ce médicament.
- Si vous prenez plus d'un type de médicament injectable, il est très **important de vérifier le nom et la dose** sur l'étiquette de votre stylo **avant de l'utiliser.**
- **Si vous avez un problème de la vue et que vous ne pouvez pas suivre ces instructions, n'utilisez pas le stylo sans aide.** Demandez l'aide d'une personne ayant une bonne vue qui est formée pour utiliser le stylo WEGOVY®.
- Gardez toujours votre stylo et vos aiguilles **hors de la vue et de la portée des autres, surtout des enfants.**
- **Ne partagez jamais** votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes.
- **Les aiguilles sont conçues pour être utilisées une seule fois. Ne réutilisez jamais vos aiguilles**, car cela pourrait entraîner une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection ou une dose inexacte.
- Les aidants doivent **faire très attention en manipulant les aiguilles usagées** afin d'éviter les blessures accidentelles par piqûre d'aiguille et les infections.

Stylo WEGOVY® (exemple)

Remarque : La taille de votre stylo peut différer de celle du stylo illustré sur les images. Ces instructions s'appliquent à tous les stylos WEGOVY®.



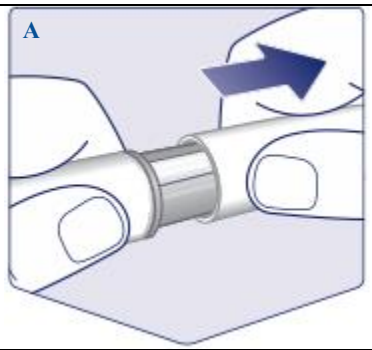
Aiguille jetable (exemple)



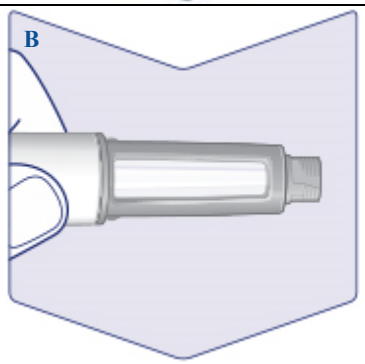
1 Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve

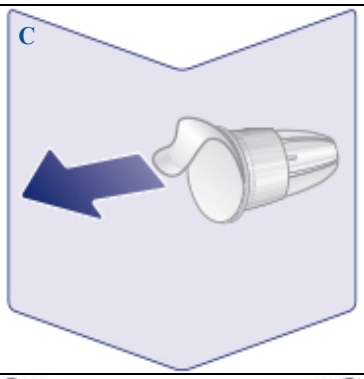
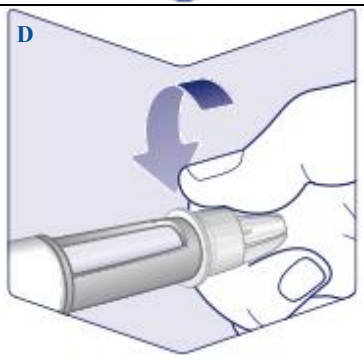
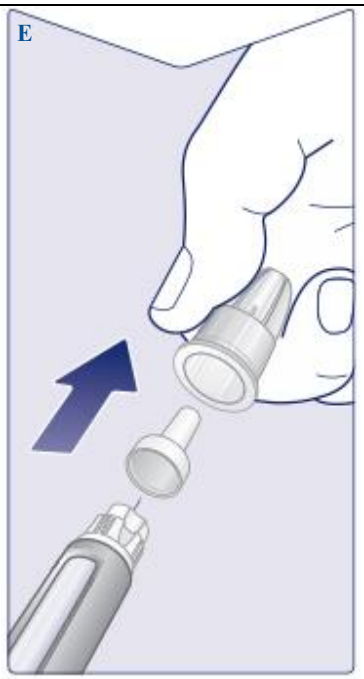
Vérifiez le nom et la dose de votre stylo pour vous assurer qu'il contient la dose prescrite de WEGOVY®.

Retirez le capuchon du stylo.



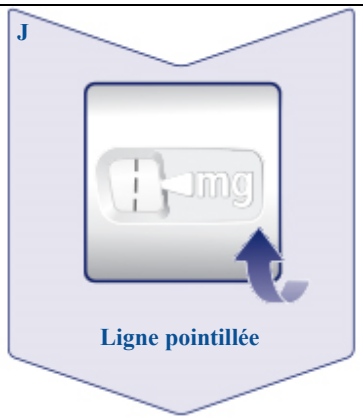
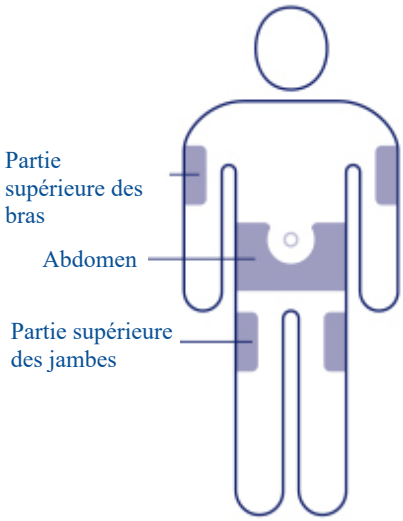
Vérifiez que la solution de WEGOVY® contenue dans le stylo est claire et incolore. Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si la solution est trouble ou colorée, n'utilisez pas le stylo.

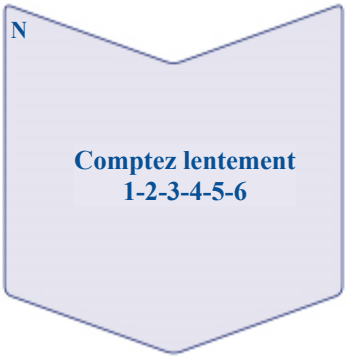


Utilisez toujours une aiguille neuve à chaque injection. Lorsque vous êtes prêt à administrer l'injection, **prenez une aiguille**. Vérifiez que la languette de papier et le capuchon externe de l'aiguille ne sont pas endommagés. Si vous constatez des dommages, la stérilité pourrait être compromise. Mettez l'aiguille au rebut et utilisez-en une nouvelle. **Enlevez la languette de papier.**	
Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. Tournez-la pour la fixer solidement.	
L'aiguille est recouverte par deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons. Si vous oubliez de retirer les deux capuchons, aucun médicament ne sera injecté. **Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.** Vous en aurez besoin pour enlever l'aiguille du stylo sans danger après l'injection. **Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.** Il est possible qu'une goutte de solution apparaisse à la pointe de l'aiguille. Vous devez quand même vérifier l'écoulement si vous utilisez un stylo neuf pour la première fois. Consultez la section **« Vérification de l'écoulement de chaque stylo neuf »**. **N'utilisez jamais d'aiguille courbée ou endommagée.** Pour en savoir plus sur la manipulation des aiguilles, consultez la section **« À propos de vos aiguilles »** ci-dessous.	
Vérification de l'écoulement de chaque stylo neuf	

Si votre stylo a déjà servi, allez à la section **« 2 Sélection de votre dose »**. Vérifiez uniquement l'écoulement avant la **première injection de chaque stylo neuf.** Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que vous voyiez le symbole de vérification d'écoulement (⋯ ▬).	F 0 mg
Assurez-vous que le symbole de vérification de l'écoulement est aligné avec l'indicateur de dose.	G 0 mg

Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut. **Appuyez sur le bouton-doseur** et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que l'afficheur de dose retourne à ·0·. Le ·0· doit être aligné avec l'indicateur de dose. Une goutte de solution doit apparaître à la pointe de l'aiguille. Cette goutte indique que votre stylo est prêt à l'emploi. Si aucune goutte n'apparaît, vérifiez de nouveau l'écoulement. **Cela ne devrait être effectué que deux fois.** Si une goutte n'apparaît toujours pas, **changez d'aiguille et vérifiez l'écoulement encore une fois. Si aucune goutte n'apparaît,** mettez ce stylo au rebut et utilisez-en un neuf.	H
2 Sélection de votre dose	
Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur s'arrête et **montre la dose prescrite.**	I

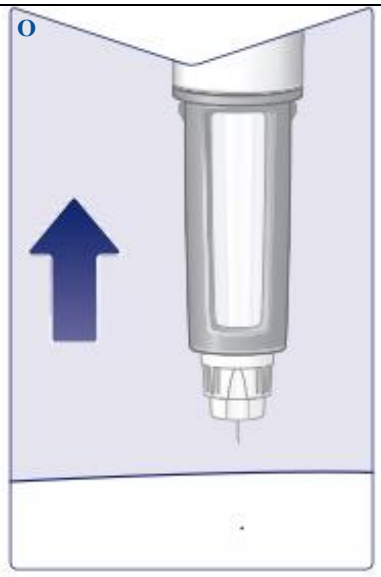
La ligne pointillée (⋮) de l'afficheur de dose vous guidera vers votre dose. Le sélecteur de dose fait un « clic » différent lorsque vous le tournez vers l'avant, vers l'arrière ou que vous dépassez votre dose. Vous entendrez un « clic » chaque fois que vous tournerez le sélecteur de dose. **Ne réglez pas la dose en comptant le nombre de « clics » que vous entendez.**	J  Ligne pointillée
La sélection de votre dose est confirmée lorsque la dose prescrite est alignée avec l'indicateur de dose. Dans cette image, la dose de 0,25 mg est illustrée à titre d'exemple. Si l'afficheur de dose s'arrête avant que vous n'atteigniez la dose prescrite, consultez la section **« Avez-vous suffisamment reçu de WEGOVY®? »** ci-dessous.	K Exemple : dose de 0,25 mg sélectionnée
Sélection du point d'injection Choisissez la partie supérieure de vos bras, l'abdomen ou la partie supérieure des jambes (l'injection doit être faite à au moins 5 cm de votre nombril). Vous pouvez faire l'injection dans la même région chaque semaine, mais assurez-vous que vous ne la faites pas au même endroit que la dernière fois.	
3 Injection de votre dose	

Insérez l'aiguille dans votre peau comme votre professionnel de la santé vous l'a montré**.** **Assurez-vous que l'afficheur de dose est visible.** Ne le couvrez pas avec vos doigts, car un tel contact pourrait interrompre l'injection.	L
Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur de dose indique -0-. **Continuez d'appuyer sur le bouton-doseur avec l'aiguille sous votre peau et comptez lentement jusqu'à 6.** Le -0- doit être aligné avec l'indicateur de dose. Vous pourriez entendre ou percevoir un « clic » lorsque l'afficheur de dose revient à -0-.	M N 

Retirez l'aiguille de la peau. Si l'aiguille est enlevée plus tôt, un jet de solution pourrait sortir de la pointe de l'aiguille et la dose complète ne sera pas administrée.

Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement sur la zone pour arrêter le saignement.

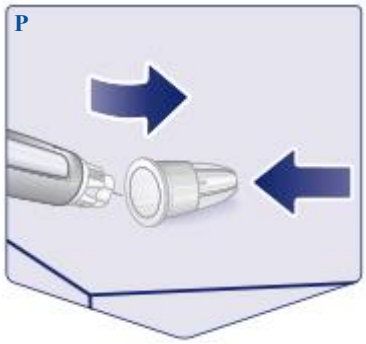
Après l'injection, vous verrez peut-être une goutte de solution à la pointe de l'aiguille. Cela est normal et n'affecte pas votre dose.



4 Après votre injection

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

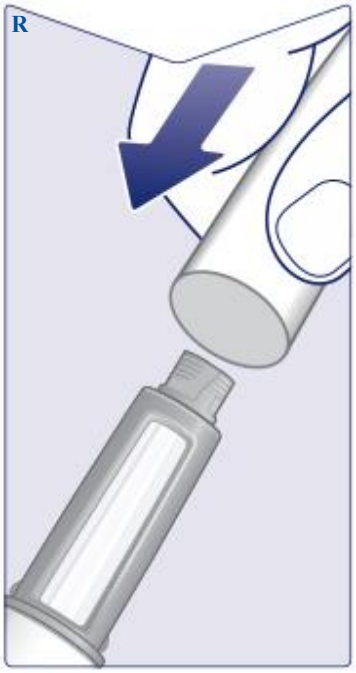
Une fois l'aiguille recouverte, poussez complètement et prudemment le capuchon externe sur l'aiguille.



Dévissez l'aiguille et mettez-la au rebut de façon sécuritaire, en suivant les directives fournies par votre professionnel de la santé, le personnel infirmier, votre pharmacien ou les autorités locales.

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

Jetez toujours l'aiguille immédiatement après chaque injection pour éviter une obstruction de l'aiguille, une contamination, une infection et une dose inexacte. **Ne rangez jamais votre stylo si une aiguille y est fixée.**

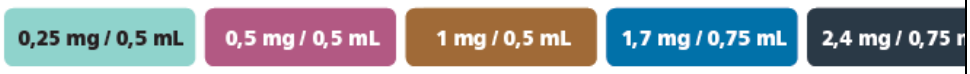
Remettez le capuchon du stylo en place après chaque injection pour protéger la solution de la lumière.	
Une fois que le stylo est vide et que l'aiguille **a été enlevée**, mettez le stylo au rebut en suivant les directives fournies par votre professionnel de la santé, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales. Le capuchon du stylo et la boîte vide peuvent être jetés dans vos ordures ménagères.	
À propos de vos aiguilles	
Comment savoir si l'aiguille est obstruée ou endommagée? • Si vous appuyez continuellement sur le bouton-doseur et que l'afficheur ne retourne pas à 0, l'aiguille est peut-être obstruée ou endommagée. • Si tel est le cas, vous n'avez **pas** injecté de médicament, et ce, même si l'afficheur n'indique plus la dose sélectionnée au début. **Quoi faire si l'aiguille est obstruée?** • Changez l'aiguille, comme indiqué à la section « **1 Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve** », et consultez la section « **2 Sélection de votre dose** ».	
Entretien du stylo	
Utilisez votre stylo avec précaution. Les manipulations brutales ou une mauvaise utilisation pourraient mener à des doses inexactes. Si cela se produit, vous pourriez ne pas bénéficier de l'effet prévu de WEGOVY®. • Consultez le verso de ce dépliant pour lire les conditions d'entreposage de votre stylo. • **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid. • **N'injectez pas WEGOVY® s'il a été exposé à la lumière directe du soleil.**	

- **N’exposez pas WEGOVY® au gel et n’injectez jamais WEGOVY® s’il a été congelé.** Jetez le stylo.
- **Évitez d’échapper le stylo** ou de le frapper sur une surface dure.
- **N’essayez pas de recharger le stylo**. Une fois vide, il doit être mis au rebut.
- **N’essayez pas de réparer le stylo** ou de le démonter.
- **Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.**
- **N’essayez pas laver, de submerger ou de lubrifier le stylo.** Au besoin, nettoyez-le à l’aide d’un chiffon humecté d’un détergent doux.

Avez-vous suffisamment reçu de WEGOVY®?

Si l’afficheur de dose s’arrête avant que vous n’atteigniez votre dose prescrite, cela signifie qu’il ne reste pas assez de médicament pour l’administration d’une dose complète. Jetez le stylo et utilisez un stylo WEGOVY® neuf.

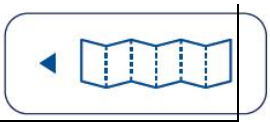
Directives d'utilisation
Stylo prérempli à usage unique WEGOVY®
sémaglutide injection
WEGOVY® est disponible en cinq concentrations :



Utilisez WEGOVY® une fois par semaine

Avant d'utiliser le stylo WEGOVY® pour la première fois, demandez à votre professionnel de la santé ou à votre aidant comment préparer et injecter WEGOVY® de manière appropriée.

Retirez le capuchon pour commencer



Remarque importante

Lisez les directives suivantes avant de commencer à utiliser WEGOVY®. Ces renseignements ne remplacent pas les discussions avec votre professionnel de la santé concernant votre état médical ou votre traitement.

- **Votre stylo WEGOVY® est pour une seule utilisation**. Le stylo WEGOVY® est réservé à l'usage sous-cutané (sous la peau).
- **La dose de WEGOVY® est déjà réglée sur votre stylo.**
- **L'aiguille est couverte par le capuchon de l'aiguille et l'aiguille ne sera pas visible.**
- Ne retirez pas le capuchon du stylo avant d'être prêt à faire l'injection.
- Ne touchez pas au capuchon de l'aiguille ou n'appuyez pas sur celui-ci. Vous pourriez vous blesser en vous piquant avec l'aiguille.
- Votre injection de WEGOVY® commencera lorsque le capuchon de l'aiguille est appuyé fermement contre votre peau.
- Pendant l'administration de la dose, une barre jaune apparaîtra dans la fenêtre du stylo.
- **Ne retirez pas** le stylo de votre peau avant que la barre jaune de la fenêtre du stylo ait cessé de bouger. Si le stylo est retiré trop tôt ou si vous n'avez pas appuyé fermement le stylo contre la peau pendant toute la durée de l'injection, un peu de médicament peut apparaître sur la peau ou gicler de l'aiguille et vous pourriez ne pas recevoir votre dose complète de WEGOVY®.
- Si la barre jaune ne commence pas à bouger ou s'arrête pendant l'injection, communiquez avec votre fournisseur de soins de santé.
- Le capuchon de l'aiguille se verrouillera lorsque le stylo est retiré de votre peau. **Vous ne pouvez pas arrêter l'injection et la redémarrer plus tard.**
- Les personnes aveugles ou ayant un problème de la vue ne doivent pas utiliser le stylo WEGOVY® sans l'aide d'une personne qui sait comment utiliser le stylo WEGOVY®.

Pièces du stylo Wegovy®

Comment utiliser votre stylo WEGOVY®	**N'utilisez pas votre stylo WEGOVY® sans avoir reçu une formation de votre professionnel de la santé.** Assurez-vous que vous ou votre aidant savez comment administrer une injection avec le stylo avant de commencer votre traitement.

Lisez et suivez les instructions pour utiliser correctement votre stylo WEGOVY® :

Préparation

Étape 1. Préparation de l'injection.

- **Fournitures dont vous aurez besoin pour administrer votre injection de WEGOVY® :** votre stylo WEGOVY®, un tampon de gaze ou un tampon d'ouate, un contenant jetable pour objets pointus et tranchants pour les stylos WEGOVY® utilisés.

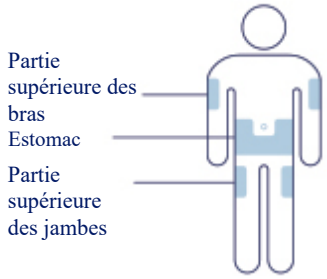
- **Lavez-vous les mains.**
- **Vérifiez votre stylo WEGOVY®.**

⚠ N'utilisez pas votre stylo WEGOVY® si :
- le stylo semble avoir été utilisé ou une partie du stylo semble cassée, par exemple s'il a été échappé.
- le médicament WEGOVY® semble trouble dans la fenêtre du stylo.
- la date de péremption est passée.

Étape 2. Sélection de votre point d'injection.

- Choisissez la partie supérieure de vos bras, la partie supérieure de vos jambes (l'avant des cuisses) ou la partie inférieure de votre ventre (l'injection doit être faite à au moins 5 cm [2 po] de votre nombril).
- Ne faites pas l'injection dans un endroit où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure. Évitez de faire l'injection dans les zones avec des cicatrices ou des vergetures.
- Vous pouvez faire l'injection dans la même région chaque semaine, mais assurez-vous que vous ne la faites pas au même endroit à chaque fois.

- Nettoyez le point d'injection. Ne touchez pas au point d'injection après le nettoyage.

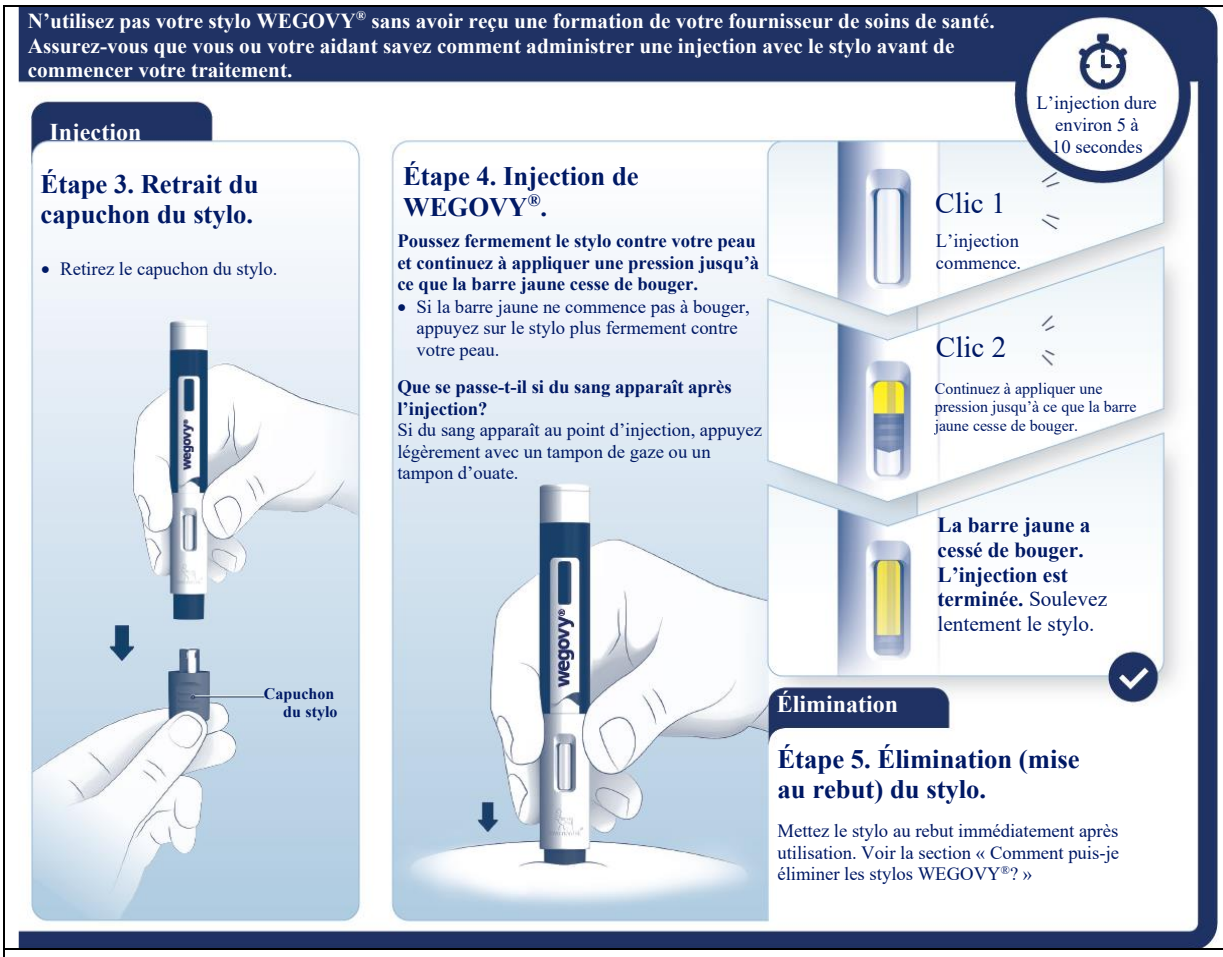


Injection

Étape 3. Retrait du capuchon du stylo.
- Retirez le capuchon du stylo.

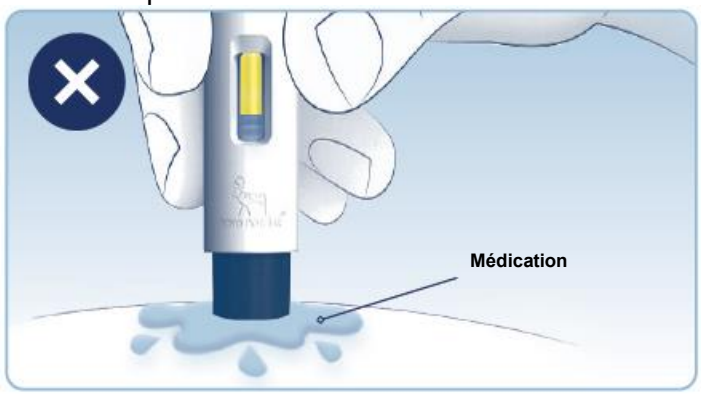
Étape 4. Injection de WEGOVY®.
Poussez fermement le stylo contre votre peau et continuez à appliquer une pression jusqu'à ce que la barre jaune cesse de bouger.
- Si la barre jaune ne commence pas à bouger, appuyez sur le stylo plus fermement contre votre peau.

Que se passe-t-il si du sang apparaît après l'injection?
Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement avec un tampon de gaze ou un tampon d'ouate.



Dépannage

- Si vous éprouvez des difficultés à administrer l'injection, changez de point d'injection en choisissant une zone d'injection plus ferme, comme la partie supérieure de la jambe ou le haut du bras, ou envisagez de vous lever pendant que vous administrez l'injection dans le bas de l'abdomen.
- Si un peu de médicament apparaît sur la peau ou gicle de l'aiguille, la prochaine fois que vous administrez une injection, assurez-vous de continuer à appliquer une pression jusqu'à ce que la barre jaune cesse de bouger. Vous pouvez ensuite soulever le stylo lentement de votre peau.



Comment puis-je éliminer les stylos WEGOVY®?

- Mettez le stylo WEGOVY® dans un contenant pour objets pointus et tranchants qui résiste aux perforations.
- Ne jetez pas le stylo dans vos ordures ménagères.
- Ne réutilisez pas le stylo.
- Ne recyclez pas le stylo ou le contenant pour objets pointus et tranchants, et ne le jetez pas dans des ordures ménagères.
- Informez-vous auprès de votre fournisseur de soins de santé des options disponibles dans votre région pour éliminer correctement le contenant pour objets pointus et tranchants.
- Les directives concernant la manipulation et l'élimination du stylo ne visent pas à remplacer les politiques locales, les politiques des fournisseurs de soins de santé ou les politiques institutionnelles.
- Important : conservez votre stylo WEGOVY®, votre contenant pour objets pointus et tranchants et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

⚠ Comment prendre soin de mon stylo?

Protégez votre stylo

- N'échappez pas votre stylo et ne le cognez pas contre des surfaces dures.
- N'exposez pas votre stylo à des liquides.
- Si vous pensez que votre stylo est peut-être endommagé, n'essayez pas de le réparer. Utilisez un stylo neuf.
- Gardez le capuchon du stylo jusqu'à ce que vous soyez prêt à faire l'injection. Votre stylo ne sera plus stérile si vous conservez un stylo inutilisé sans le capuchon, si vous retirez le capuchon du stylo et que vous le remettez en place ou si le capuchon du stylo est manquant. Cela pourrait entraîner une infection.

Comment entreposer WEGOVY®?

- Conservez le stylo WEGOVY® au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Conservez WEGOVY® dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière.
- Au besoin, WEGOVY® peut être conservé à une température inférieure à 30 °C dans l'emballage d'origine pendant une période maximale de 28 jours.
- **Ne le congelez pas.**
- Jetez le stylo si WEGOVY® a été congelé, a été exposé à la lumière ou à des températures supérieures à 30 °C ou a été hors du réfrigérateur pendant 28 jours ou plus.