

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

OZEMPIC
Solución inyectable 4 mg/ 3 mL

1. Nombre del producto

Ozempic solución inyectable 2 mg/ 1,5 mL

Ozempic solución inyectable 4 mg/ 3 mL

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Ozempic solución inyectable inyectable 2 mg/ 1,5 mL

Un mL de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Un lapiz prellenado contiene 2 mg de semaglutida en 1,5 mL de solución. Cada dosis contiene 0,25 mg de semaglutida en 0,19 mL de solución ó 0,5 mg de semaglutida en 0,37 mL de solución.

Ozempic solución inyectable 4 mg/ 3 mL

1 mL de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Un lápiz prellenado contiene 4 mg de semaglutida en 3 mL de solución. Cada dosis contiene 1 mg de semaglutida en 0,74 mL de solución.

*Producido por tecnología de ADN recombinante en células de *Saccharomyces cerevisiae*.

Lista completa de excipientes en sección 6.1

3. Forma farmacéutica

Solución inyectable (inyección)

Solución transparente e incolora o casi incolora, solución isotónica; pH=7,4.

4. Particularidades clínicas

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ozempic está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta y el ejercicio para adultos cuyo control de diabetes mellitus tipo 2 es insuficiente:

- como monoterapia en casos de contraindicación o intolerancia a la metformina.
- en combinación con otros medicamentos para reducir la glucosa en sangre (ver **sección "Datos de eficacia clínica y seguridad" para resultados de combinaciones investigadas en estudios clínicos**).

Grupo farmacoterapéutico: Agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)

Para los resultados de los estudios con respecto a combinación, efectos en el control glicémico y eventos cardiovasculares y los estudios en poblaciones, ver secciones 4.4, 4,5 y 5,1.

4.2 Posología y método de administración

Posología

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

La dosis inicial de Ozempic es de 0,25 mg una vez por semana. Después de 4 semanas, la dosis debe incrementarse a 0,5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0,5 mg una vez por semana, la dosis puede incrementarse a 1 mg una vez por semana para mejorar el control glucémico.

Semaglutida 0,25 mg no es una dosis de mantenimiento. No se recomiendan dosis semanales superiores a 1 mg.

Cuando se agrega Ozempic a la terapia con metformina y / o tiazolidindiona existente, la dosis actual de metformina y / o tiazolidindiona puede continuar sin cambios.

Cuando se agrega Ozempic a la terapia existente de sulfonilurea o insulina, se debe considerar una reducción en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.8).

El autocontrol de la glucosa en sangre no es necesario para ajustar la dosis de Ozempic. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Ozempic en combinación con una sulfonilurea o una insulina, puede ser necesario autocontrolar la glucosa en sangre para ajustar la dosis de la sulfonilurea o la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Dosis perdida

Si se olvida una dosis, debe administrarse tan pronto como sea posible y dentro de los 5 días posteriores a la dosis omitida. Si han transcurrido más de 5 días, se debe omitir la dosis omitida y la siguiente dosis debe administrarse en el día programado. En cada caso, los pacientes pueden reanudar su horario regular de dosificación semanal.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en **pacientes ≥ 75 años de edad es limitada (ver sección 5.2).**

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Semaglutida no está recomendado para uso en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección 5.2).

Deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de Semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de la semaglutida en niños y adolescentes menores de 18 años aún no se ha establecido. No hay datos disponibles

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Modo de administración

Ozempic se administra una vez por semana, en cualquier momento, con o sin alimentos.

Ozempic debe inyectarse de forma subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. El lugar de inyección se puede cambiar sin necesidad de ajustar la dosis. Ozempic no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular.

Ozempic no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El día de la administración semanal puede cambiarse si fuera necesario siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (>72 horas).

Después de seleccionar un nuevo día de dosificación, se debe continuar la dosificación una vez por semana.

Para obtener más información sobre la administración, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

4.4 precauciones y advertencias especiales para su uso

Limitaciones de uso:

● **OZEMPIC no se recomienda como terapia de primera línea para pacientes que tienen un control glucémico inadecuado en dieta y ejercicio debido a la relevancia incierta de los hallazgos de tumores de células C de roedores para los humanos.**

● **OZEMPIC no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis.** Considere otras terapias antidiabéticas en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

● **OZEMPIC no es un sustituto de la insulina. OZEMPIC no está indicado para su uso en pacientes con diabetes tipo 1 mellitus o para el tratamiento de pacientes con cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos ajustes.**

Semaglutida no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Semaglutida no es sustituto de la insulina

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase IV y semaglutida, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 puede asociarse con reacciones adversas gastrointestinales. Esto debe considerarse al tratar pacientes con deterioro de la función renal ya que las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden causar deshidratación y provocar un deterioro de la función renal (ver sección 4.8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor GLP1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha pancreatitis, se debe suspender la administración de semaglutida; si se confirma, la semaglutida no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con semaglutida en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir si se reduce la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con semaglutida (ver sección 4.8).

Retinopatía diabética

En pacientes con retinopatía diabética tratados con insulina y semaglutida, se ha observado un mayor riesgo de desarrollar complicaciones por retinopatía diabética (ver sección 4.8). Se debe tener precaución cuando se usa semaglutida en pacientes con retinopatía diabética tratados con insulina. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tratados de acuerdo con las guías clínicas. La rápida mejoría en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, pero no se pueden excluir otros mecanismos.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Semaglutida retrasa el vaciado gástrico y tiene el potencial de afectar la velocidad de absorción de los medicamentos orales administrados concomitantemente. Semaglutida debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos orales que requieren una rápida absorción gastrointestinal.

Paracetamol

La semaglutida retrasa la tasa de vaciamiento gástrico evaluada por la farmacocinética de paracetamol durante una prueba de comida estandarizada. Paracetamol AUC_{0-60min} y C_{max} disminuyeron en un 27% y un 23%, respectivamente, tras el uso concomitante de 1 mg de semaglutida. La exposición total a paracetamol (AUC_{0 5h}) no se vio afectada. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se anticipa que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales ya que semaglutida no cambió la exposición general del etinilestradiol o levonorgestrel en un grado clínicamente relevante cuando se administró concomitantemente un anticonceptivo oral (combinación de medicamentos que consisten en 0,03 mg de etinilestradiol /0,15 mg de levonorgestrel) con semaglutida. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada. Se observó un aumento del 20% en la exposición de levonorgestrel en estado de equilibrio. La C_{máx} no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de la atorvastatina tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó 38%. Esto se consideró que no es clínicamente relevante.

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de la digoxina tras la administración de una dosis única de 0,5 mg de digoxina.

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de la metformina tras la administración de una dosis de 500 mg dos veces al día durante 3,5 días.

Warfarina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de R- y S-warfarina tras la administración de una dosis única de warfarina (25 mg). No se ha comprobado un efecto clínicamente relevante en los efectos farmacodinámicos de la warfarina medido por Razón Internacional Normalizada (RIN).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se recomienda el uso de anticonceptivos a las mujeres en edad fértil cuando se las trata con semaglutida.

El embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Existen datos limitados del uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, la semaglutida no debe usarse durante el embarazo. Si una paciente desea quedar embarazada o si se produce un embarazo, debe suspenderse la administración de semaglutida. Semaglutida debe interrumpirse al menos 2 meses antes de un embarazo planificado debido a la larga vida media (ver sección 5.2).

Lactancia

En ratas lactantes, la semaglutida se excretó en la leche. Como no se puede excluir un riesgo para un niño amamantado, no se debe usar semaglutida durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de la semaglutida sobre la fertilidad en humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad masculina en ratas. En las ratas hembras, se observó un aumento en la longitud del estro y una pequeña reducción en el número de ovulaciones a las dosis asociadas con la pérdida de peso corporal materna (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Semaglutida tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Cuando se usa en combinación con una sulfonilurea o insulina, se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen y usan máquinas (ver sección 4.4).

4.8 efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

En 8 ensayos de fase 3a, 4,792 pacientes fueron expuestos a semaglutida. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, que incluyen náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuente) y vómitos (común). En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los ensayos de fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (descrita más detalladamente en la sección 5.1). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en un grupo de ensayos de fase 3a que excluye la prueba de resultados cardiovasculares (consulte el texto debajo de la tabla para obtener detalles adicionales).

Las reacciones se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: **muy frecuentes: ($\geq 1 / 10$); común: ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); poco común: ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$) y muy raro: ($< 1 / 10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.**

Tabla 6: Reacciones adversas de ensayos clínicos controlados de fase 3a.

MedDRA Clase de órgano y sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia ^a cuando se usa con insulina o sulfonilurea	Hipoglucemia ^a cuando se usa con otros ADO Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Disgeusia	
Trastornos oculares		Complicaciones de retinopatía diabética ^b		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

		Constipación Dispepsia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Eructos Flatulencia		
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección	
Exploraciones complementarias		Aumento de los niveles de lipasa Aumento de los niveles de amilasa Disminución del peso		

^a Hipoglucemia definida como severa (que requiere la asistencia de otra persona) o sintomática en combinación con una glucosa en sangre <3,1 mmol/l.

^b Las complicaciones de retinopatía diabética incluyen: necesidad de fotocoagulación retiniana, necesidad de tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia vítrea, inicio de ceguera relacionada con diabetes. Frecuencia basada en el ensayo de resultados cardiovasculares (outcomes cardiovasculares).

Resultados cardiovasculares de 2 años y prueba de seguridad

En la población de alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en los otros ensayos de fase 3a (descritos en la sección 5.1).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se observaron episodios de hipoglucemia grave cuando se utilizó semaglutida como monoterapia. La hipoglucemia grave se observó principalmente cuando se utilizó semaglutida con una sulfonilurea (1.2% de los sujetos, 0.03 eventos / paciente por año) o insulina (1.5% de los sujetos, 0.02 eventos / paciente por año). Pocos episodios (0.1% de los sujetos, 0.001 eventos / año del paciente) se observaron con semaglutida en combinación con antidiabéticos orales distintos a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas ocurrieron en 17.0% y 19.9% de los pacientes tratados con semaglutida 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, diarrea en 12.2% y 13.3% y vómitos en 6.4% y 8.4%. La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Los eventos llevaron a la interrupción del tratamiento en 3.9% y 5% de los pacientes. Los eventos se informaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Los pacientes con bajo peso corporal pueden experimentar más efectos secundarios gastrointestinales cuando se los trata con semaglutida.

Complicaciones de la retinopatía diabética

Un ensayo clínico de 2 años investigó 3.297 pacientes con diabetes tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, diabetes de larga duración y glucosa en sangre mal controlada. En este ensayo, ocurrieron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida (3,0%) en comparación con placebo (1,8%). Esto se observó en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento apareció temprano y persistió a lo largo del ensayo. La evaluación sistemática de la complicación de la retinopatía diabética solo se realizó en el ensayo de resultados cardiovasculares. En ensayos clínicos de hasta 1 año con 4,807 pacientes con diabetes tipo 2, se informaron eventos adversos relacionados con la retinopatía diabética en proporciones similares de sujetos tratados con semaglutida (1,7%) y comparadores (2,0%).

Interrupción debido a un evento adverso

La incidencia de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue del 6,1% y 8,7% para los pacientes tratados con 0,5 mg de semaglutida y 1 mg, respectivamente, frente a 1,5% para el placebo. Los eventos adversos más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron gastrointestinales.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo, rash del sitio de inyección, eritema) se han informado en un 0,6% y en un 0,5% de los pacientes que recibieron 0,5 mg y 1 mg de semaglutida, respectivamente. Estas reacciones generalmente han sido leves.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos después del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes que dieron positivo para anticuerpos anti-semaglutida en cualquier punto del tiempo después de la línea de base fue baja (1-2%) y ningún paciente tenía anticuerpos neutralizantes antisemaglutida o anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante de GLP 1 endógeno al final de -juicio.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con los agonistas del receptor de GLP-1. En los ensayos de fase 3a, se observaron aumentos medios de 1 a 6 latidos por minuto (lpm) desde una línea base de 72 a 76 lpm en sujetos tratados con Ozempic. En un ensayo a largo plazo en sujetos con factores de riesgo cardiovascular, el 16% de los sujetos tratados con Ozempic tuvieron un aumento en la frecuencia cardíaca > 10 bpm en comparación con el 11% de los sujetos con placebo después de 2 años de tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Informar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo del equilibrio beneficio / riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación que figura en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han informado sobredosis de hasta 4 mg en una sola dosis, y hasta 4 mg en una semana en ensayos clínicos. La reacción adversa más comúnmente reportada fue náuseas. Todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de semaglutida. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de soporte apropiado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente. Puede ser necesario un período prolongado de observación y tratamiento para estos síntomas, teniendo en cuenta la larga vida media de la semaglutida de aproximadamente 1 semana (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, análogo similar al glucagón tipo 1. Clasificación ATC: A10BJ06

5.1 Mecanismo de acción

Semaglutida es un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) con un 94% de homología de secuencia con el GLP-1 humano. Semaglutida actúa como un agonista del receptor de GLP-1 que se une selectivamente y activa el receptor GLP-1, el objetivo del GLP-1 nativo.

GLP -1 es una hormona fisiológica que tiene múltiples acciones en la regulación de la glucosa y el apetito, y en el sistema cardiovascular. Los efectos de la glucosa y el apetito están específicamente mediados por los receptores de GLP 1 en el páncreas y el cerebro.

Semaglutida reduce la glucosa en sangre de manera dependiente de la glucosa al estimular la secreción de insulina y disminuir la secreción de glucagón cuando la glucosa en sangre es alta. El mecanismo de disminución de la glucosa en la sangre también implica un retraso menor en el vaciamiento gástrico en la fase postprandial temprana. Durante la hipoglucemia, la semaglutida disminuye la secreción de insulina y no altera la secreción de glucagón.

Semaglutida reduce el peso corporal y la masa de grasa corporal a través de una menor ingesta de energía, lo que implica una disminución general del apetito. Además, la semaglutida reduce la preferencia por los alimentos altos en grasa.

Los receptores de GLP 1 también se expresan en el corazón, la vasculatura, el sistema inmunológico y los riñones. Semaglutida tuvo un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos, disminuyó la presión arterial sistólica y redujo la inflamación en estudios clínicos. En estudios con animales, la semaglutida atenúa el desarrollo de la aterosclerosis al prevenir la progresión de la placa aórtica y reducir la inflamación en la placa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Todas las evaluaciones farmacodinámicas se realizaron después de 12 semanas de tratamiento (incluido el aumento de dosis) en estado estacionario con semaglutida 1 mg una vez por semana.

Glucosa en ayunas y posprandial

En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con semaglutida 1 mg produjo reducciones en la glucosa en términos de un cambio absoluto con respecto al inicio (mmol/l) y una reducción relativa en comparación con el placebo (%) para la glucosa en ayunas (1,6 mmol/l ;reducción del 22%), glucosa posprandial de 2 horas (4,1 mmol/l ; reducción del 37%), concentración promedio de glucosa de 24 horas (1,7 mmol/l ; reducción del 22%) y picos de la glucosa posprandial durante 3 comidas (0,6 – 1,1 mmol/l / 11-20 mg/dl) en comparación con el placebo. Semaglutida disminuyó la glucosa en ayunas después de la primera dosis.

Función de las células beta y secreción de insulina

La semaglutida mejora la función de las células beta. En comparación con el placebo, la semaglutida mejoró la respuesta insulínica de primera y segunda fase con un aumento de 3 y 2 veces, respectivamente, y aumentó la capacidad máxima de secreción de células beta en pacientes con diabetes tipo 2. Además, el tratamiento con semaglutida aumentó las concentraciones de insulina en ayunas en comparación con el placebo

Secreción de glucagón

La semaglutida reduce las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandiales. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, semaglutida produjo las siguientes reducciones relativas de glucagón en comparación con el placebo: glucagón en ayunas (8-21%), respuesta posprandial del glucagón (14-15%) y concentración media de glucagón de 24 horas (12%).

Secreción de insulina dependiente de la glucosa y de glucagón

Semaglutida redujo las concentraciones elevadas de glucosa en sangre al estimular la secreción de insulina y disminuir la secreción de glucagón de una manera dependiente de la glucosa. Con semaglutida, la tasa de secreción de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue comparable con la de sujetos sanos.

Durante la hipoglucemia inducida, semaglutida en comparación con el placebo no modificó las respuestas contraregulatorias del aumento de glucagón y no afectó la disminución de péptido-C en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Vaciamiento gástrico

Semaglutida causó un retraso menor en el vaciamiento gástrico posprandial temprano, reduciendo de este modo la velocidad con que la glucosa posprandial aparece en la circulación.

Apetito, ingesta energética y selección de alimentos

Semaglutida, en comparación con el placebo disminuyó la ingesta energética de 3 comidas consecutivas a voluntad en un 18-35%. Esto se vio respaldado por una supresión del apetito inducida por semaglutida tanto en ayunas, así como también en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

el período posprandial, mejoró el control de la ingesta de alimentos, produjo menos antojos y una menor preferencia relativa por alimentos ricos en grasa.

Lípidos en ayunas y posprandial

Semaglutida, en comparación con el placebo disminuyó los niveles de triglicéridos en ayunas y las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en un 12% y 21%, respectivamente. La respuesta posprandial de triglicéridos y colesterol VLDL luego de una comida rica en grasa se redujo en >40%.

Electrofisiología cardíaca (QTc):

El efecto de semaglutida sobre la repolarización cardíaca se evaluó en un exhaustivo ensayo clínico de QTc. Semaglutida no prolongó los intervalos QTc a dosis supratrapéuticas (hasta 1,5 mg en estado estacionario).

Datos de eficacia clínica y seguridad

Tanto la mejora del control glucémico como la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares son una parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

La eficacia y seguridad de Ozempic 0,5 mg y 1 mg una vez por semana se evaluó en seis ensayos aleatorizados y controlados de fase 3 que incluyeron 7.215 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (de los cuales 4107 fueron tratados con Ozempic). El objetivo primario de cinco de estos ensayos (SUSTAIN 1-5) fue la evaluación de eficacia glucémica mientras que el objetivo primario de uno de los ensayos (SUSTAIN 6) fue la evaluación de la seguridad cardiovascular.

Se realizó un ensayo adicional que incluyó a 1.201 pacientes para comparar la eficacia y la seguridad de Ozempic 0,5 mg y 1 mg una vez a la semana con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana, respectivamente.

El tratamiento con semaglutida demostró reducciones sostenidas, estadísticamente superiores y clínicamente significativas en la HbA_{1c} (ver Figura 1) y el peso corporal por hasta 2 años en comparación con el placebo y el tratamiento control activo (sitagliptina, insulina glargina y exenatida ER y dulaglutida).

La eficacia de Ozempic no se vio afectada por la edad, el sexo, el origen étnico, el IMC al inicio, el peso corporal (kg) al inicio, la duración de la diabetes y el nivel de compromiso de la función renal.

Monoterapia - SUSTAIN 1

En SUSTAIN 1, un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 30 semanas, 388 pacientes con control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio fueron tratados con Ozempic 0,5 mg u Ozempic 1 mg una vez por semana o placebo.

Tabla 2 SUSTAIN 1 Resultados a la semana 30

	Ozempic 0,5 mg	Ozempic 1 mg	Placebo
Población (N) con intención de tratar (ITT)	128	130	129
HbA _{1c} (%)			
Inicial (media)	8,1	8,1	8,0
Cambio desde el inicio a la semana 30	-1,5	-1,6	0
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	-1,4	-1,5	-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

	[-1,7; -1,1] ^a	[-1,8; -1,2] ^a	
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7%	74	72	25
FPG (mmol/L)			-
Inicial (media)	9,7	9,9	9,7
Cambio desde el inicio a la semana 30	-2,5	-2,3	-0,6
Peso corporal (kg)			
Inicial (media)	89,8	96,9	89,1
Cambio desde el inicio a la semana 30	-3,7	-4,5	-1,0
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	-2,7 [-3,9; -1,6] ^a	-3,6 [-4,7; -2,4] ^a	-

^ap <0,0001 (2 colas) para superioridad

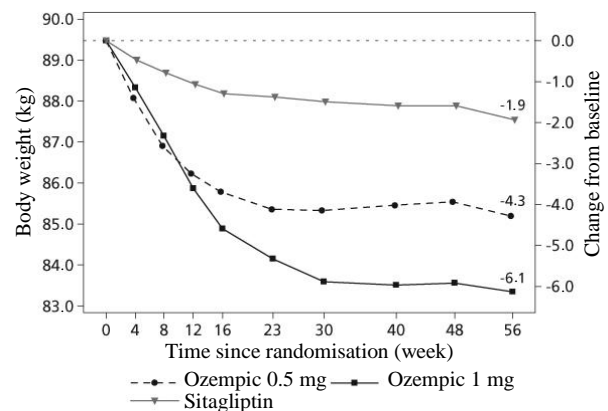
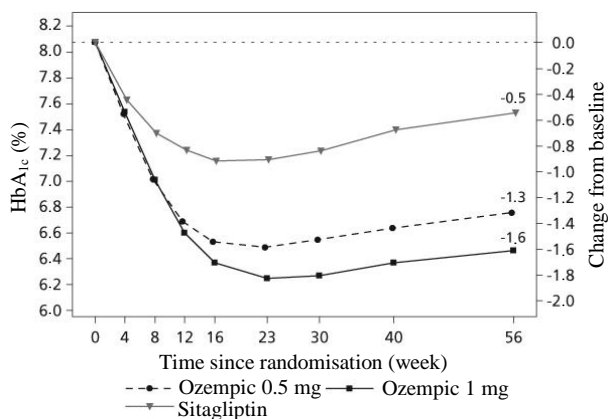
SUSTAIN 2- Ozempic vs sitagliptina ambos en combinación con 1-2 antidiabéticos: metformina y/o tiazolidinediona -

En SUSTAIN 2, un ensayo doble ciego de 56 semanas, 1.231 pacientes fueron tratados con Ozempic 0,5 mg una vez por semana u Ozempic 1 mg una vez por semana o sitagliptina 100 mg una vez al día, todos en combinación con metformina (94%) y/o tiazolidinediona (6%).

Tabla 3 SUSTAIN 2: Resultados a la semana 56

	Ozempic 0,5 mg	Ozempic 1 mg	Sitagliptina 100 mg
Población (N) con intención de tratar (ITT)	409	409	407
HbA _{1c} (%)			
Inicial (media)	8,0	8,0	8,2
Cambio desde el inicio a la semana 56	-1,3	-1,6	-0,5
Diferencia con respecto a sitagliptina (IC del 95%)	-0,8 [-0,9; -0,6] ^a	-1,1 [-1,2; -0,9] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7%	69 ^b	78	36
FPG (mmol/L)			
Inicial (media)	9,3	9,3	9,6
Cambio desde el inicio a la semana 56	-2,1	-2,6	-1,1
Peso corporal (kg)			
Inicial (media)	89,9	89,2	89,3
Cambio desde el inicio a la semana 56	-4,3	-6,1	-1,9
Diferencia con respecto sitagliptina (IC del 95%)	-2,3 [-3,1; -1,6] ^a	-4,2 [-4,9; -3,5] ^a	-

^ap <0,0001 (2 colas) para superioridad



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Figura 1 Cambio promedio en HbA_{1c} (%) y peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 56

SUSTAIN 7 - Ozempic vs. dulaglutide ambos en combinación con metformina

En un ensayo abierto de 40 semanas, 1.201 pacientes tratados con metformina fueron aleatorizados de 1: 1: 1: 1 a una vez a la semana Ozempic 0.5 mg, dulaglutida 0.75 mg, Ozempic 1 mg o dulaglutida 1.5 mg, respectivamente.

El ensayo comparó 0,5 mg de Ozempic con 0,75 mg de dulaglutida y 1 mg de Ozempic con 1,5 mg de dulaglutida.

Los trastornos gastrointestinales fueron los eventos adversos más frecuentes y ocurrieron en una proporción similar de pacientes que recibieron Ozempic 0.5 mg (129 pacientes [43%]), Ozempic 1 mg (133 [44%]) y dulaglutida 1,5 mg (143 [48%]); menos pacientes tenían trastornos gastrointestinales con dulaglutida 0,75 mg (100 [33%]).

En la semana 40, el aumento en la frecuencia del pulso para Ozempic (0.5 mg y 1 mg) y dulaglutida (0.75 mg y 1.5 mg) fue 2.4, 4.0 y 1.6, 2.1, latidos / min, respectivamente.

Table 4 SUSTAIN 7: Results at week 40

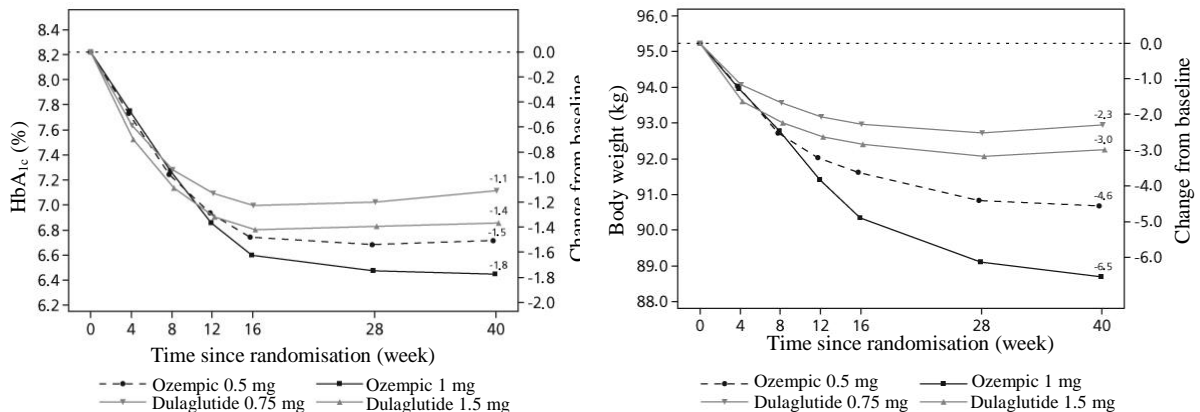
	Semaglutida 0.5 mg	Semaglutid a 1 mg	Dulaglutida 0.75 mg	Dulaglutida 1.5 mg
Población (N) con intención de tratar (ITT)	301	300	299	299
HbA _{1c} (%)				
Inicial (media)	8.3	8.2	8.2	8.2
Cambio desde el inicio a la semana 40	-1.5	-1.8	-1.1	-1.4
Diferencia con respecto a dulaglutida (IC del 95%)	-0.4 ^b [-0.6, -0.2] ^a	-0.4 ^c [-0.6, -0.3] ^a	-	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} < 7%	68	79	52	67
FPG (mmol/L)				
Inicial (media)	9.8	9.8	9.7	9.6
Diferencia con respecto a semana 40	-2.2	-2.8	-1.9	-2.2
Peso corporal (kg)				
Inicial (media)	96.4	95.5	95.6	93.4
Cambio con respect a la semana 40	-4.6	-6.5	-2.3	-3.0
Diferencia con respecto a dulaglutida (IC del 95%)	-2.3 ^b [-3.0, -1.5] ^a	-3.6 ^c [-4.3, -2.8] ^a	-	-

^ap <0.0001 (2-colas) para superioridad

^bOzempic 0.5 mg vs dulaglutida 0.75 mg

^cOzempic 1 mg vs dulaglutida 1.5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL



SUSTAIN 3- Ozempic vs exenatida en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea –

En SUSTAIN 3, 813 pacientes que recibieron metformina sola (49%), metformina con sulfonilurea (45%) u otro medicamento antidiabético (6%) recibieron además Ozempic 1 mg una vez por semana o exenatida ER 2,0 mg una vez por semana, por 56 semanas. El estudio no fue doble ciego.

Tabla 5 SUSTAIN 3: Resultados a la semana 56

	Ozempic 1 mg	Exenatida ER 2,0 mg
Población (N) con intención de tratar (ITT)	404	405
HbA _{1c} (%)		
Inicial (media)	8,4	8,3
Cambio desde el inicio a la semana 56	-1,5	-0,9
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	-0,6 [-0,8; -0,4] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7%	67	40
FPG (mmol/L)		
Inicial (media)	10,6	10,4
Diferencia con respecto a semana 40	-2,8	-2,0
Peso corporal (kg)		
Inicial (media)	96,2	95,4
Cambio desde el inicio a la semana 56	-5,6	-1,9
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	-3,8 [-4,6; -3,0] ^a	-

^ap <0,0001 (2 colas) para superioridad

SUSTAIN 4- Combinación con 1-2 antidiabéticos: monoterapia con metformina o metformina y sulfonilurea –

En SUSTAIN 4, 1.089 pacientes que recibieron metformina sola (48%) o metformina y sulfonilurea (51%) recibieron además Ozempic 0,5 mg una vez por semana, Ozempic 1 mg una vez por semana o insulina glargina una vez al día por 30 semanas. El estudio no fue doble-cego.

Tabla 6 SUSTAIN 4: Resultados en la semana 30

	Ozempic 0,5 mg	Ozempic 1 mg	Insulina glargina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Población (N) con intención de tratar (ITT)	362	360	360
HbA _{1c} (%)			
Inicial (media)	8,1	8,2	8,1
Cambio desde el inicio a la semana 30	-1,2	-1,6	-0,8
Diferencia con respecto a la insulina glargina (IC del 95%)	-0,4 [-0,5; -0,2] ^a	-0,8 [-1,0; -0,7] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} < 7%	57	73	38
FPG (mmol/L)			
Inicial (media)	9,6	9,9	9,7
Diferencia con respecto a semana 40	-2,0	-2,7	-2,1
Peso corporal (kg)			
Inicial (media)	93,7	94,0	92,6
Cambio desde el inicio a la semana 30	-3,5	-5,2	+1,2
Diferencia con respecto a la insulina glargina (IC del 95%)	-4,6 [-5,3; -4,0] ^a	-6,34 [-7,0; -5,7] ^a	-

^ap <0,0001 (2 colas) para superioridad

SUSTAIN 5-Ozempic vs placebo ambos en combinación con insulina basal

En SUSTAIN 5, 397 pacientes con control glucémico inadecuado con insulina basal con o sin metformina recibieron además Ozempic 0,5 mg una vez por semana, Ozempic 1 mg una vez por semana o placebo por 30 semanas. El estudio no fue doble-ciego.

Tabla 7 SUSTAIN 5: Resultados a la semana 30

	Ozempic 0,5 mg	Ozempic 1 mg	Placebo
Población (N) con intención de tratar (ITT)	132	131	133
HbA _{1c} (%)			
Inicial (media)	8,4	8,3	8,4
Cambio desde el inicio a la semana 30	-1,4	-1,8	-0,1
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	-1,4 [-1,6; 1,1] ^a	-1,8 [-2,0; 1,5] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} < 7%	61	79	11
FPG (mmol/L)			
Inicial (media)	8,9	8,5	8,6
Diferencia con respecto a semana 30	-1,6	-2,4	-0,5
Peso corporal (kg)			
Inicial (media)	92,7	92,5	89,9
Cambio desde el inicio a la semana 30	-3,7	-6,4	-1,4
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	-2,3 [-3,3; 1,3] ^a	-5,1 [-6,1; 4,0] ^a	-

^ap <0,0001 (2 colas) para superioridad

Combinación con monoterapia con sulfonilurea

En el ensayo SUSTAIN 6 (ver sección de seguridad cardiovascular), en la semana 30 se evaluó a un subgrupo que recibió monoterapia con sulfonilurea. Había 123 pacientes que recibían sulfonilurea como monoterapia al inicio. La HbA_{1c} inicial fue de 8,2%, 8,4% y 8,4% para Ozempic 0,5 mg Ozempic 1 mg y placebo, respectivamente. En la semana 30, el cambio en HbA_{1c} fue -1,6%, -1,5% y 0,1% para Ozempic 0,5 mg, Ozempic 1 mg y placebo, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Combinación con insulina premezcla ± 1-2 ADO

En el ensayo SUSTAIN 6 (ver Seguridad cardiovascular), en la semana 30 se evaluó a un subgrupo que recibió insulina premezcla (con o sin 2 ADO). Había 867 pacientes que recibían insulina premezcla al inicio. La HbA_{1c} inicial fue de 8,8%, 8,9% y 8,9% para Ozempic 0,5 mg, Ozempic 1 mg y placebo, respectivamente. En la semana 30, el cambio en HbA_{1c} fue -1,3%, -1,8% y -0,4% para Ozempic 0,5 mg, Ozempic 1 mg y placebo, respectivamente.

Seguridad cardiovascular

En un ensayo doble ciego de 104 semanas (SUSTAIN 6), 3.297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular fueron asignados aleatoriamente a Ozempic 0.5 mg una vez a la semana, Ozempic 1 mg una vez a la semana o placebo correspondiente además del estándar de cuidado de ahora en adelante seguido por 2 años. En total, el 98% de los pacientes completaron el ensayo y se conoció el estado vital al final del ensayo para el 99,6% de los pacientes.

La población de prueba se distribuyó por edad como: 1,598 pacientes (48.5%) ≥65 años, 321 (9.7%) ≥75 años y 20 (0.6%) ≥85 años. Hubo 2.358 pacientes con insuficiencia renal normal o leve, 832 con insuficiencia renal moderada y 107 con insuficiencia renal grave o terminal. Hubo 61% hombres, la edad promedio fue de 65 años y el IMC medio fue de 33 kg / m². La duración media de la diabetes fue de 13,9 años.

El punto final primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un evento cardiovascular adverso importante (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal.

El número total de puntos finales MACE del componente principal fue de 254, incluidos 108 (6,6%) con semaglutida y 146 (8,9%) con placebo. Consulte la figura 4 para obtener resultados sobre los puntos finales cardiovasculares primarios y secundarios. El tratamiento con semaglutida produjo una reducción del riesgo del 26% en el resultado compuesto primario de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. El número total de muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no mortales fue 90, 111 y 71, respectivamente, incluidos 44 (2,7%), 47 (2,9%) y 27 (1,6%), respectivamente, con semaglutida (figura 4). La reducción del riesgo en el resultado compuesto primario se debió principalmente a disminuciones en la tasa de accidente cerebrovascular no mortal (39%) e infarto de miocardio no mortal (26%) (figura 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Figura 4: Gráfico de Forest: análisis de cada tipo individual de evento cardiovascular (SUSTAIN 6)

Hubo 158 eventos de nefropatía nueva o empeoramiento. La razón de riesgo [IC 95%] para el tiempo hasta la nefropatía (nuevo inicio de macroalbuminuria persistente, duplicación persistente de la creatinina sérica, necesidad de terapia de reemplazo renal continua y muerte por enfermedad renal) fue 0,64 [0,46; 0,88] impulsado por la aparición de macroalbuminuria persistente.

Peso corporal

Después de un año de tratamiento, se logró una pérdida de peso de $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ para más sujetos con Ozempic 0.5 mg (46% y 13%) y 1 mg (52 - 62% y 21 - 24%) en comparación con los comparadores activos sitagliptina (18% y 3%) y exenatida ER (17% y 4%).

En el ensayo de 40 semanas versus dulaglutida, se logró una pérdida de peso de $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ para más sujetos con Ozempic 0.5 mg (44% y 14%) en comparación con dulaglutida 0.75 mg (23% y 3%) y Ozempic 1 mg (hasta 63% y 27%) en comparación con dulaglutida 1,5 mg (30% y 8%).

Se observó una reducción significativa y sostenida del peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 con Ozempic 0,5 mg y 1 mg frente a placebo 0,5 mg y 1 mg, además del estándar de atención (-3,6 kg y 4,9 kg frente a -0,7 kg y -0.5 kg, respectivamente) en SUSTAIN 6.

Presión sanguínea

Se observaron reducciones significativas en la presión arterial sistólica media cuando se usaron Ozempic 0,5 mg (3,5-5,1 mmHg) y 1 mg (5,4-7,3 mmHg) en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o insulina basal. Para la presión arterial diastólica, no hubo diferencias significativas entre semaglutida y comparadores.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha diferido la obligación de presentar los resultados de los estudios con semaglutida en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en la diabetes tipo 2 (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En comparación con el GLP 1 nativo, la semaglutida tiene una vida media prolongada de alrededor de 1 semana, por lo que es adecuada para la administración subcutánea una vez a la semana. El mecanismo principal de la proyección es la unión a la albúmina, que da como resultado una disminución del aclaramiento renal y la protección contra la degradación metabólica. Además, semaglutida se estabiliza contra la degradación por la enzima DPP-4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Absorción

La concentración máxima se alcanzó de 1 a 3 días posteriores a la dosis.

La exposición en estado de equilibrio se alcanzó después de 4-5 semanas de la administración de una vez por semana.

En base a los análisis farmacocinéticos de la población con datos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las concentraciones en estado de equilibrio tras la administración subcutánea de 0,5 mg y 1 mg de semaglutida fueron de aproximadamente 16 nmol/l y 30 nmol/l, respectivamente.

La exposición de semaglutida aumentó proporcionalmente con la dosis para dosis de 0,5 mg y 1 mg.

Se alcanzó una exposición similar con la administración de semaglutida por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo.

La biodisponibilidad absoluta de semaglutida por vía subcutánea fue del 89%.

Distribución

El volumen medio de distribución de semaglutida tras la administración subcutánea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de aproximadamente 12,5 litros. Semaglutida mostró una extensa unión a la albúmina plasmática (>99%).

Metabolismo/biotransformación

Antes de la excreción, la semaglutida se metaboliza ampliamente a través de la escisión proteolítica de la cadena principal del péptido y la beta-oxidación secuencial de la cadena lateral de los ácidos grasos. Se espera que la enzima neutral endopeptidasa (NEP) participe en el metabolismo de la semaglutida.

Eliminación

En un estudio con una sola dosis subcutánea de semaglutida radiomarcada, se descubrió que las vías de excreción primaria del material relacionado con semaglutida eran a través de la orina y las heces; aproximadamente 2/3 de material relacionado con semaglutida se excretaron en la orina y aproximadamente 1/3 en las heces. Aproximadamente el 3% de la dosis se excretó como semaglutida intacta a través de la orina. En pacientes con diabetes tipo 2, el aclaramiento de semaglutida fue de aproximadamente 0.05 L / h. Con una vida media de eliminación de aproximadamente 1 semana, la semaglutida estará presente en la circulación durante aproximadamente 5 semanas después de la última dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de semaglutida en pacientes de 20-86 años.

Género, raza y etnia

El sexo, la raza (blanco, negro o afroamericano, asiático) y la etnia (hispana o latina, no hispana o latina) no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de la semaglutida.

Sexo, raza y origen étnico

El sexo y el origen étnico no tuvieron ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de semaglutida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Peso corporal

El peso corporal tiene efecto sobre la exposición de semaglutida. El peso corporal más elevado produce una menor exposición. Las dosis de semaglutida de 0,5 mg y 1 mg proporcionan una exposición sistémica adecuada en el rango de peso corporal de 40-198 kg.

Insuficiencia renal

El deterioro renal no afectó la farmacocinética de la semaglutida de una manera clínicamente relevante. Esto se demostró con una dosis única de 0,5 mg de semaglutida para pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave o pacientes en diálisis) en comparación con sujetos con función renal normal. Esto también se demostró en sujetos con diabetes tipo 2 y con insuficiencia renal según los datos de los estudios de fase 3a, aunque la experiencia en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal fue limitada.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no impactó sobre la exposición de semaglutida. Las propiedades farmacocinéticas de semaglutida se evaluaron en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, severa) en comparación con sujetos con función hepática normal en un estudio con una dosis única de 0,5 mg de semaglutida.

Población Pediátrica

No se ha estudiado semaglutida en pacientes pediátricos.

5.3 Información preclínica sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Los tumores de tiroides de células C no letales observados en roedores son un efecto de clase para agonistas del receptor de GLP-1. En estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratas y ratones, semaglutida provocó tumores de tiroides de células C con exposiciones clínicamente relevantes. Los tumores de células C en roedores son causados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor de GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos se considera baja pero no se puede excluir completamente.

En los estudios de fertilidad en ratas, semaglutida no afectó el rendimiento de apareamiento o la fertilidad del macho. En las ratas hembra, se observó prolongación del ciclo menstrual y una pequeña reducción de los cuerpos lúteos (ovulaciones) en dosis que fueron asociadas con pérdida del peso corporal materno.

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas, semaglutida causó embriotoxicidad por debajo de exposiciones clínicamente relevantes. Semaglutida provocó marcadas reducciones del peso corporal materno y reducciones en la supervivencia y el crecimiento embrionario. Se observaron malformaciones mayores del esqueleto y de las vísceras en fetos, incluyendo efectos sobre los huesos largos, costillas, vértebras, rabo, vasos sanguíneos y ventrículos del cerebro. Las evaluaciones mecanísticas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

indicaron que la embriotoxicidad implicó un deterioro mediado por el receptor de GLP-1 del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de la rata. Este mecanismo se considera de relevancia improbable en humanos debido a diferencias de las especies en la anatomía y función del saco vitelino, y debido a la falta de expresión del receptor de GLP-1 en el saco vitelino de los primates no humanos.

Se observó un aumento de la pérdida de embarazo y un leve aumento de la incidencia de anomalías fetales con exposiciones clínicamente relevantes en estudios de desarrollo de toxicidad en conejos y monos cynomolgus. Los hallazgos se correlacionaron con una marcada pérdida de peso corporal materno de hasta 16 %. Se desconoce si estos efectos están relacionados con una disminución del consumo de alimentos por parte de la madre o si se debe a un efecto directo de GLP-1.

Se evaluó el crecimiento y desarrollo posnatal en monos cynomolgus. Los lactantes fueron levemente más pequeños en el parto pero se recuperaron durante el período de lactancia.

En ratas jóvenes, semaglutida causó maduración sexual retardada en machos y hembras. Estos retardos no tuvieron ningún impacto sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva en ambos sexos o en la capacidad de las hembras en mantener el embarazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico dihidratado
Propilenglicol
Fenol
Ácido clorhídrico (para ajustar de pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

De acuerdo a lo indicado en el envase.
Período de validez en uso: 6 semanas.

Después del primer uso: almacenar por debajo de 30°C o en un refrigerador (2°C a 8°C). No congele Ozempic y no use Ozempic si se ha congelado. Mantenga la tapa del dispositivo puesta cuando no esté en uso para protegerlo de la luz.

Retire siempre la aguja después de cada inyección y guarde el dispositivo sin la aguja puesta. Esto puede evitar el bloqueo de las agujas, la contaminación, la infección, la fuga de solución y dosis inexactas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

6.4 Precauciones especiales de conservación.

Antes del primer uso: Almacenar en un refrigerador (2°C a 8°C). Mantener alejado del elemento de refrigeración.

No congele Ozempic y no use Ozempic si se ha congelado.

Para las condiciones de almacenamiento después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

Mantenga la tapa del dispositivo puesta para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase.

Cartucho de vidrio de 1,5 mL o 3 mL (vidrio tipo I) cerrado en un extremo con un émbolo de goma y en el otro extremo con una tapa de aluminio con una lámina de caucho laminado insertada. El cartucho se ensambla en un dispositivo prellenado desechable.

El dispositivo prellenado de Ozempic se presenta en dos variantes.

- Ozempic solución inyectable 2 mg/ 1,5 mL: puede administrar dosis de 0,25 mg o 0,5 mg. Este dispositivo está diseñado para aumentar la dosis y para el tratamiento de mantenimiento con la dosis de 0,5 mg.
- Ozempic solución inyectable 4 mg/ 3 mL: puede administrar dosis de 1 mg. Este dispositivo se utiliza para el tratamiento de mantenimiento con la dosis de 1 mg únicamente.

En el envase de Ozempic se incluyen agujas NovoFine Plus

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Se debe recomendar al paciente que deseche la aguja de inyección después de cada inyección y que almacene el dispositivo sin una aguja de inyección puesta. Esto puede evitar el bloqueo de las agujas, la contaminación, la infección, la fuga de solución y la dosificación inexacta. Las agujas y otros materiales de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

El dispositivo es para uso de una sola persona.

Ozempic no debe utilizarse si no aparece claro e incoloro o casi incoloro.

Ozempic no debe utilizarse si se ha congelado.

Ozempic se puede administrar con agujas de hasta 8 mm de longitud. El dispositivo está diseñado para ser utilizado con las agujas desechables NovoFine o NovoTwist. NovoFine Plus, las agujas están incluidas en el empaque.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

Instrucciones de uso de Ozempic solución inyectable 4 mg/ 3 mL

Por favor, lea atentamente estas instrucciones antes de utilizar su dispositivo prellenado Ozempic.

No utilice el dispositivo sin haber recibido la formación adecuada de su médico o enfermera.

Empiece comprobando el dispositivo para asegurarse de que contiene Ozempic 1 mg/dosis. Luego observe las ilustraciones para familiarizarse con las distintas partes del dispositivo y la aguja.

Si es ciego o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis del dispositivo, no utilice el dispositivo sin ayuda. Busque la ayuda de una persona que vea bien y esté entrenada en el uso del dispositivo prellenado Ozempic.

Ozempic 1 mg/dosis contiene 4 mg de semaglutida. Solo puede seleccionar dosis de 1 mg. Su dispositivo está diseñado para utilizarse con agujas desechables NovoFine o NovoTwist de hasta 8 mm de longitud.

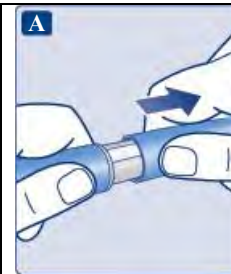
Las agujas NovoFine Plus están incluidas en el envase.

Dispositivo prellenado Ozempic® y aguja (ejemplo)










1. Prepare su dispositivo con una aguja nueva

- Compruebe el nombre y el color de la etiqueta de su dispositivo para asegurarse de que contiene Ozempic 1 mg/dosis. El uso de un medicamento equivocado puede ser perjudicial para su salud.
- Retire la tapa del dispositivo.

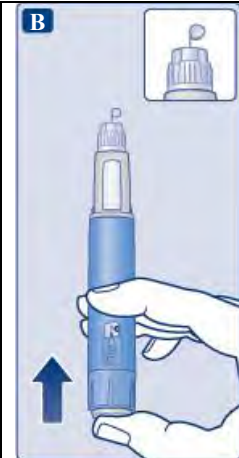


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

<ul style="list-style-type: none"> Compruebe que la solución del dispositivo es transparente e incolora. Mire a través de la ventana del dispositivo. Si la solución tiene un aspecto turbio, no utilice el dispositivo. 	
<ul style="list-style-type: none"> Tome una aguja nueva y retire la lengüeta de papel. Si la lengüeta de papel está rota, no use la aguja ya que no se encuentra garantizada la esterilidad. 	
<ul style="list-style-type: none"> Coloque la aguja recta en el dispositivo. Enrósquela hasta que quede apretada. 	
<ul style="list-style-type: none"> Retire la tapa exterior de la aguja y guárdela para más tarde. Lo necesitará después de la inyección para retirar la aguja del dispositivo de forma segura. 	
<ul style="list-style-type: none"> Retire la tapa interior de la aguja y deséchela. Si intenta volver a colocarla, puede pincharse accidentalmente con la aguja. <p>Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja. Esto es normal, pero a pesar de ello debe comprobar el flujo si utiliza un dispositivo nuevo por primera vez. Ver paso 2 "Compruebe el flujo" No coloque una aguja nueva en su dispositivo hasta que esté listo para recibir la inyección.</p>	
<p>⚠ Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. Esto reduce el riesgo de bloqueo de las agujas, contaminación, infecciones y administración de una dosis inexacta.</p>	
<p>⚠ Nunca utilice agujas dobladas o dañadas.</p>	
<p>2. Compruebe el flujo</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Compruebe el flujo antes de la primera inyección con cada dispositivo nuevo. Si su dispositivo está ya en uso, vaya al paso 3, "Selección de la dosis". Gire el selector de dosis hasta que aparezca el símbolo de comprobación de flujo en el contador de dosis (). 	 <p>Símbolo de comprobación de flujo seleccionado</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

- Sujete el dispositivo con la aguja apuntando hacia arriba. Presione y mantenga presionado el botón dosificador hasta que **el contador de dosis vuelva a "0"**. El "0" debe quedar alineado con el marcador de dosis. Debe aparecer una gota de solución en la punta de la aguja.



Es posible que quede una gota en la punta de la aguja, pero no se inyectará. Si no aparece ninguna gota, **repita el paso 2 "Comprobación del flujo" hasta 6 veces. Si sigue sin aparecer una gota, cambie la aguja y repita el paso 2 "Comprobación del flujo" una vez más.** Si aún no aparece una gota, descarte el dispositivo y utilice uno nuevo.



Asegúrese siempre de que aparezca una gota en la punta de la aguja antes de utilizar un dispositivo nuevo por primera vez. Esto asegura que la solución fluye.

Si no aparece una gota, no se inyectará medicamento, aunque el contador de dosis se mueva. Esto puede indicar que la aguja está bloqueada o dañada.

Si no comprueba el flujo antes de su primera inyección con cada dispositivo nuevo, es posible que no se administre la dosis prescrita y que Ozempic 1 mg/dosis no produzca el efecto previsto.

3. Seleccione la dosis

- Gire el selector de dosis para seleccionar 1 mg. Siga girando hasta que el contador de dosis se detenga e indique 1 mg.



Solamente el contador de dosis y el marcador de dosis mostrarán que se ha seleccionado 1 mg.

El selector de dosis hace un "clic" diferente cuando se gira hacia delante, hacia atrás o se pasa de 1 mg. No cuente los "clics" del dispositivo.



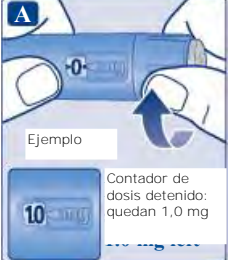




Antes de inyectarse este medicamento, utilice siempre el contador de dosis y el marcador de dosis para ver que se ha seleccionado 1 mg.

No cuente los "clics" del dispositivo.




Con el selector de dosis sólo deben seleccionarse dosis de 1 mg. La dosis de 1 mg tiene que estar alineada de manera exacta con el marcador de dosis para asegurar que la dosis inyectada es la correcta.

¿Cuánta solución queda?

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

<ul style="list-style-type: none"> Para ver cuánta solución queda exactamente, utilice el contador de dosis: gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis se detenga. <p>Si muestra 1 significa que quedan al menos 1 mg en el dispositivo. Si el contador de dosis se detiene antes de 1 mg, significa que no queda suficiente solución para una dosis completa de 1 mg.</p>	 <p>A</p> <p>Ejemplo</p> <p>Contador de dosis detenido: quedan 1.0 mg</p>
<p>⚠ No use su dispositivo si no queda suficiente solución para una dosis completa. Use un nuevo dispositivo de Ozempic 1 mg/dosis.</p>	
<p>4. Inyéctese su dosis</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Inserte la aguja bajo la piel tal como le ha enseñado su médico o enfermera. Asegúrese de que puede ver el contador de dosis. No lo tape con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección. 	 <p>A</p>
<ul style="list-style-type: none"> Presione y mantenga presionado el pulsador hasta que el contador de dosis indique "0". El "0" debe quedar alineado con el marcador de dosis. Usted podrá entonces oír un "clic". 	 <p>B</p>
<ul style="list-style-type: none"> Mantenga la aguja bajo la piel después de que el contador de dosis haya vuelto a "0" y cuente lentamente hasta 6. Si retira antes la aguja, es posible que vea salir solución de la punta de la aguja. Si es así, no se administrará toda la dosis. 	 <p>C Cuenta lentamente:</p> <p>1-2-3-4-5-6</p>
<ul style="list-style-type: none"> Retire la aguja de su piel. Si aparece sangre en el lugar de la inyección, presione ligeramente. No frote la zona. 	 <p>D</p>
<p>Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta a la dosis.</p>	
<p>⚠ Observe siempre el contador de dosis para saber cuántos mg se inyecta. Mantenga presionado el pulsador hasta que el contador de dosis indique "0".</p> <p>¿Cómo identificar una aguja bloqueada o dañada?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si no aparece el "0" en el contador de dosis después de presionar continuamente el pulsador, puede que haya usado una aguja bloqueada o dañada. - En este caso, no habrá recibido nada de medicamento, a pesar de que el contador de 	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

<p>dosis no muestre más la dosis original que usted ha fijado.</p> <p>¿Qué hacer si la aguja está bloqueada? Cambie la aguja tal como se describe en el paso 5 "Después de la Inyección", y repita todos los pasos desde el paso 1 "Preparación del dispositivo con una aguja nueva".</p>	
<p>5. Después de la inyección</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Introduzca la punta de la aguja en su tapa exterior sobre una superficie plana, sin tocar la aguja ni la tapa exterior de la aguja. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Una vez que la aguja esté cubierta, empuje con cuidado la tapa exterior de la aguja por completo. • Desenrosque la aguja y deséchela cuidadosamente de acuerdo con las leyes locales. Pregúntele a su médico, enfermera o farmacéutico acerca de la eliminación de objetos punzantes. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Coloque la tapa en el dispositivo después de cada uso para proteger la solución de la luz. 	
<p>Deseche siempre la aguja después de cada inyección para asegurar inyecciones efectivas y evitar agujas bloqueadas. Si la aguja está bloqueada, no se inyectará ningún medicamento.</p> <p>Cuando el dispositivo esté vacío, deséchelo sin la aguja puesta, siguiendo las instrucciones de su médico, enfermera, farmacéutico o de las autoridades locales.</p>	
<p>⚠ Nunca intente volver a colocar la tapa interior de la aguja. Podría pincharse con ella.</p> <p>⚠ Retire siempre la aguja del dispositivo después de cada inyección. De esta forma puede evitar que las agujas se atasquen, contaminación, infección, pérdida de solución y dosificación inexacta.</p>	
<p>⚠ Otra información importante</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Mantenga siempre el dispositivo y las agujas fuera de la vista y del alcance de otras personas, especialmente de los niños. • Nunca comparta el dispositivo o las agujas con otras personas. • Las personas que atienden a los pacientes deben tener mucho cuidado cuando manejen agujas usadas para evitar pinchazos accidentales e infecciones. 	
<p>Cuidados de su dispositivo</p>	
<p>Trate su dispositivo con cuidado. La manipulación brusca o el mal uso pueden causar dosificación incorrecta. Si esto sucede, es posible que no obtenga el efecto deseado de este medicamento.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • No se inyecte Ozempic si se ha congelado. Si lo hace, no conseguirá el efecto deseado de este medicamento. 	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg/ 3 mL

- No inyecte Ozempic que haya estado expuesto a la luz solar directa. Si lo hace, es posible que no obtenga el efecto deseado de este medicamento.
- No exponga su dispositivo al polvo, suciedad o líquidos.
- No lave, remoje o lubrique su dispositivo. Si es necesario, límpiela con un detergente suave en un paño humedecido.
- No deje caer su dispositivo ni lo golpee contra superficies duras. En caso de caída o si sospecha un problema, coloque una aguja nueva y compruebe el flujo antes de inyectarse.
- • No intente rellenar el dispositivo. Una vez vacío, se debe desechar.
- No intente reparar el dispositivo ni desmontarlo.