

PROYECTO DE PROSPECTO PROFESIONAL

OZEMPIC®
Semaglutida
0,25; 0,50 mg/dosis
1 mg/dosis
Solución inyectable en lapicera prellenada

INDUSTRIA DANESA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Ozempic® 0,25; 0,50 mg/dosis

1 ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Una lapicera prellenada contiene 2 mg de semaglutida* en 1,5 ml de solución.

Ozempic® 1 mg/dosis

Lapicera prellenada de 1,5 ml: 1 ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Una lapicera prellenada contiene 2 mg de semaglutida* en 1,5 ml de solución.

Lapicera prellenada de 3,0 ml: 1 ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Una lapicera prellenada contiene 4 mg de semaglutida* en 3,0 ml de solución.

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

Excipientes: fosfato disódico dihidrato, propilenglicol, fenol, ácido clorhídrico/hidróxido de sodio (para ajustar pH), agua para inyectables.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en lapicera prellenada.

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

ACCION TERAPÉUTICA

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

Clasificación ATC: A10BJ06

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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. El GLP-1 es una hormona fisiológica. Semaglutida actúa como un agonista del receptor de GLP-1 que se une selectivamente y activa el receptor de GLP-1, el receptor blanco del GLP-1 nativo. Los receptores de GLP-1 se expresan en el páncreas, cerebro, corazón, sistema vascular, sistema inmunológico y en los riñones.

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

En comparación con el GLP-1 nativo, semaglutida posee una vida media prolongada de aproximadamente 1 semana que la hace adecuada para su administración subcutánea una vez por semana. El principal mecanismo de prolongación es la unión a la albúmina cuyo resultado es una disminución del clearance renal y una protección contra la degradación metabólica. Además, semaglutida está estabilizada frente a la degradación por la enzima DPP-4.

Semaglutida reduce el nivel de glucosa en sangre a través de un mecanismo glucosa dependiente, estimulando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón. Cuando el nivel de glucosa en sangre es elevado, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la secreción de glucagón. El mecanismo de reducción de glucosa en sangre también conlleva un leve retraso en el vaciamiento gástrico en la fase posprandial temprana. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta la secreción de glucagón.

Semaglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal a través de una disminución de la ingesta calórica. El mecanismo involucra una reducción general del apetito, que incluye un aumento de la saciedad y una reducción de la sensación de hambre. La insulinoresistencia se reduce. Esto probablemente sucede debido a la reducción del peso corporal.

Datos farmacodinámicos

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

Glucemia en ayunas y posprandial

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

Semaglutida disminuyó la glucemia en ayunas después de la primera dosis.

Función de las células beta y secreción de insulina

Semaglutida, en comparación con el placebo, mejoró la primera y la segunda fase de la respuesta a insulina, con un aumento de 3 y 2 veces, respectivamente, luego de la administración de un bolo intravenoso de glucosa. Semaglutida aumentó la capacidad secretora máxima de las células beta en comparación con el placebo luego de una prueba de estimulación con arginina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Además, el tratamiento con semaglutida aumentó las concentraciones de insulina en ayunas en comparación con el placebo.

Secreción de glucagón

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 y de glucagón dependiente de la glucosa

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 glucosa. Con semaglutida, la tasa de secreción de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue comparable con la de sujetos sanos.

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

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

Vaciamiento gástrico

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

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 a 35%. Esto se vio respaldado por una supresión del apetito inducida por semaglutida tanto en ayunas como en el período posprandial, mejoró el control de la ingesta de alimentos, produjo menos antojos y una preferencia relativamente menor por alimentos ricos en grasa.

Lípidos en sangre en ayunas y posprandiales

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 estudio clínico de QTc. Semaglutida no prolongó los intervalos QTc a dosis supraterapéuticas (hasta 1,5 mg en estado estacionario).

Datos de eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de dosis de 0,50 mg y 1 mg de Ozempic® una vez por semana se evaluó en seis estudios aleatorizados y controlados que incluyeron 7.215 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (de los cuales 4.107 fueron tratados con Ozempic®). El objetivo primario de cinco de estos estudios (SUSTAIN 1-5) fue la evaluación de la eficacia glucémica mientras que el objetivo primario de uno de los estudios (SUSTAIN 6) fue la evaluación de la seguridad cardiovascular.

Se realizó un estudio adicional de fase 3b (SUSTAIN 7) con 1.201 pacientes para comparar la eficacia y seguridad de las dosis de 0,50 mg y 1 mg de Ozempic® una vez por semana con las dosis de 0,75 mg y 1,5 mg de dulaglutida una vez por semana, respectivamente. Otro estudio clínico de fase 3b (SUSTAIN 9), incluyó a 302 pacientes y su objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de semaglutida añadida a un tratamiento existente con un inhibidor del SGLT2 (con o sin metformina o sulfonilurea) en pacientes con diabetes tipo 2.

El tratamiento con Ozempic® demostró reducciones sostenidas, estadísticamente 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, exenatida ER y dulaglutida).

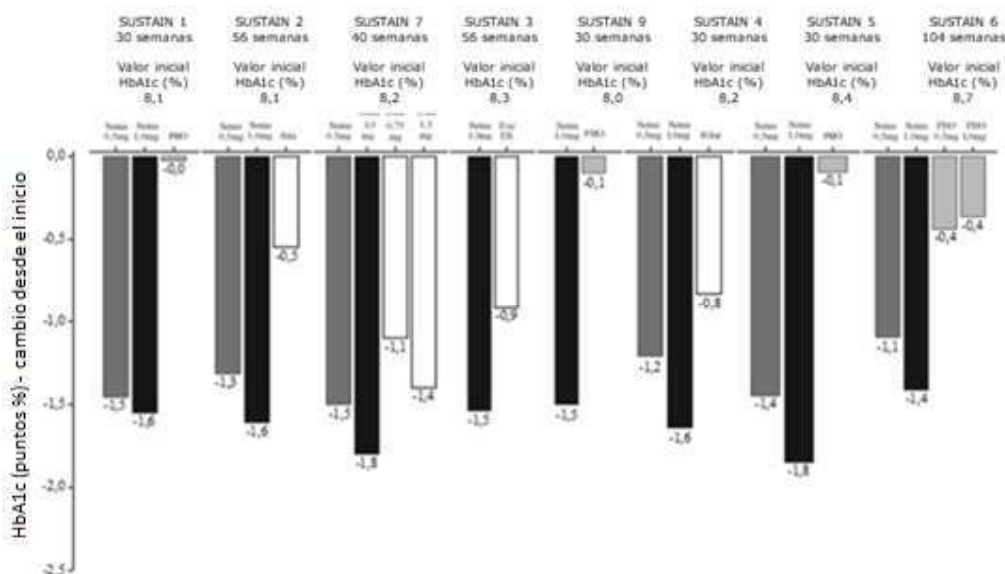


Figura 1: Valor de HbA_{1c} (%) – Cambio estimado al final del tratamiento en comparación con los valores iniciales de SUSTAIN 1-7 + 9 (Ozempic® 0,50 mg gris oscuro, Ozempic® 1 mg negro, comparador blanco y placebo gris claro)

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

Los resultados se relacionan con la fase de tratamiento en todos los participantes aleatorizados en cada caso (análisis basados en modelos mixtos para mediciones repetidas o imputación múltiple).

SUSTAIN 1 – Monoterapia

En SUSTAIN 1, un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 30 semanas, 388 pacientes con un control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio fueron tratados con Ozempic® 0,50 mg u Ozempic® 1 mg una vez por semana o placebo.

Tabla 1 - SUSTAIN 1: Resultados a la semana 30

	Ozempic® 0,50 mg	Ozempic® 1 mg	Placebo
Población con intención de tratar (ITT) (N)	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	0,0
Diferencia con respecto al placebo (IC 95%)	-1,4 [-1,7; -1,1] ^a	-1,5 [-1,8; -1,2] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} <7%	74 ^b	72 ^b	25
Diferencia (odds ratio) con respecto al placebo (IC 95%)	16,9 [8,4; 33,9]	15,7 [8,0; 30,8]	-
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 95%)	-2,7 [-3,9; -1,6] ^a	-3,6 [-4,7; -2,4] ^a	-

^ap<0,0001 (2 colas) para superioridad, ajustado por multiplicidad según las pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal.

^bp<0,0001 para diferencia de tratamiento, no ajustado por multiplicidad.

SUSTAIN 2 - Ozempic® vs sitagliptina en combinación con 1-2 medicamentos antidiabéticos orales: metformina y/o tiazolidinedionas

En SUSTAIN 2, un estudio doble ciego de 56 semanas, 1.231 pacientes fueron tratados con Ozempic® 0,50 mg u Ozempic® 1 mg una vez por semana o sitagliptina 100 mg una vez al día, todos en combinación con metformina (94%) y/o tiazolidinedionas (6%).

Tabla 2 - SUSTAIN 2: Resultados a la semana 56

	Ozempic® 0,50 mg	Ozempic® 1 mg	Sitagliptina 100 mg
Población con intención de tratar (ITT) (N)	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 95%)	-0,8 [-0,9; -0,6] ^a	-1,1 [-1,2; -0,9] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} <7%	69 ^b	78 ^b	36
Diferencia (odds ratio) con respecto a sitagliptina (IC 95%)	4,2 [3,02; 5,74]	7,9 [5,59; 11,22]	-
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 a sitagliptina (IC 95%)	-2,3 [-3,1; -1,6] ^a	-4,2 [-4,9; -3,5] ^a	-

^ap<0,0001 (2 colas) para superioridad, ajustado por multiplicidad según las pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal.

^bp<0,0001 para diferencia de tratamiento, no ajustado por multiplicidad.

SUSTAIN 9 - Ozempic® vs placebo, ambos añadidos a un inhibidor de SGLT2 existente ± metformina o una sulfonilurea

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 30 semanas, se aleatorizaron 302 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con un inhibidor de SGLT2, con o sin metformina o sulfonilurea, para recibir Ozempic® 1 mg una vez a la semana o placebo.

Tabla 3 - SUSTAIN 9: Resultados a la semana 30

	Ozempic® 1 mg	Placebo
Población con intención de tratar (ITT) (N)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Inicial (media)	8,0	8,1
Cambio desde el inicio a la semana 30	-1,5	-0,1
Diferencia con respecto a placebo (IC 95%)	-1,42 [-1,61; -1,24] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} <7%	78,7	18,7
Diferencia (odds ratio) con respecto a placebo (IC 95%)	27,32 ^b [12,80; 58,30]	-
Peso corporal (kg)		
Inicial (media)	89,6	93,8
Cambio desde el inicio a la semana 30	-4,7	-0,9
Diferencia con respecto a placebo (IC 95%)	-3,81 [-4,70; -2,93] ^a	-

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

^a $p < 0,0001$ (2 colas) para superioridad, ajustado para la multiplicidad en función del análisis jerárquico del valor de la HbA_{1c} y el peso corporal.

^b $p < 0,0001$ para la diferencia entre tratamientos, sin ajuste por multiplicidad.

SUSTAIN 7 – Ozempic® vs dulaglutida, ambos en combinación con metformina

En un estudio abierto de 40 semanas, 1.201 pacientes tratados con metformina fueron aleatorizados para recibir Ozempic® 0,50 mg o 1 mg una vez por semana o dulaglutida 0,75 mg o 1,5 mg una vez a la semana. El estudio comparó 0,50 mg de semaglutida con 0,75 mg de dulaglutida y 1 mg de semaglutida con 1,5 mg de dulaglutida.

Tabla 4 - SUSTAIN 7: Resultados a la semana 40

	Semaglutida 0,50 mg	Semaglutida 1 mg	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1,5 mg
Población con intención de tratar (ITT) (N)	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 95%)	-0,4 ^b [-0,6; -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6; -0,3] ^a	-	-
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} <7%				
Diferencia (odds ratio) con respecto a dulaglutida (IC 95%)	2,5 [1,68; 3,64]	2,0 [1,28; 3,00]	-	-
Peso corporal (kg)				
Inicial (media)	96,4	95,5	95,6	93,4
Cambio desde el inicio a la semana 40	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Diferencia con respecto a dulaglutida (IC 95%)	-2,3 ^b [-3,0; -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3; -2,8] ^a	-	-

^a $p < 0,0001$ (2 colas) para superioridad

^b Ozempic® 0,50 mg versus dulaglutida 0,75 mg

^c Ozempic® 1 mg versus dulaglutida 1,5 mg

SUSTAIN 3 – Ozempic® vs exenatida ER, ambos en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

En SUSTAIN 3, un total de 813 pacientes que eran tratados con metformina sola (49%), metformina con sulfonilureas (45%) u otro medicamento antidiabético (6%) recibieron además Ozempic® 1 mg una vez por semana o exenatida ER 2 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 con intención de tratar (ITT) (N)	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 a exenatida (IC 95%)	-0,6 [-0,8; -0,4] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} <7%		
Diferencia (odds ratio) con respecto a exenatida ER (IC 95%)	3,9 [2,80; 5,38]	-
Peso corporal (kg)		
Inicial (media)	96,2	95,4

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

Cambio desde el inicio a la semana 56	-5,6	-1,9
Diferencia con respecto a exenatida (IC 95%)	-3,8 [-4,6; -3,0] ^a	-

^ap<0,0001 (2 colas) para superioridad, ajustado por multiplicidad según las pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal.

^bp<0,0001 para diferencia de tratamiento, no ajustado por multiplicidad.

SUSTAIN 4 – Ozempic® vs insulina glargina, ambos en combinación con 1-2 medicamentos antidiabéticos orales: metformina o metformina y sulfonilurea

En SUSTAIN 4, un total de 1.089 pacientes que eran tratados con metformina sola (48%) o metformina y sulfonilureas (51%) recibieron además Ozempic® 0,50 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 ciego.

Tabla 6 - SUSTAIN 4: Resultados en la semana 30

	Ozempic® 0,50 mg	Ozempic® 1 mg	Insulina glargina
Población con intención de tratar (ITT) (N)	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 95%)	-0,4 [-0,5; -0,2] ^a	-0,8 [-1,0; -0,7] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} <7%	57 ^b	73 ^b	38
Diferencia (odds ratio) con respecto a la insulina glargina (IC 95%)	2,4 [1,73; 3,28]	5,8 [4,08; 8,19]	-
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 95%)	-4,6 [-5,3; -4,0] ^a	-6,34 [-7,0; -5,7] ^a	-

^ap<0,0001 (2 colas) para superioridad, ajustado por multiplicidad según las pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal.

^bp<0,0001 para diferencia de tratamiento, no ajustado por multiplicidad.

SUSTAIN 5 – Ozempic® vs placebo, ambos en combinación con insulina basal

En SUSTAIN 5, un total de 397 pacientes con control glucémico inadecuado con insulina basal con o sin metformina recibieron además Ozempic® 0,50 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® 0,50 mg	Ozempic® 1 mg	Placebo
Población con intención de tratar (ITT) (N)	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 95%)	-1,4 [-1,6; -1,1] ^a	-1,8 [-2,0; -1,5] ^a	-
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} <7%	61 ^b	79 ^b	11
Diferencia (odds ratio) con respecto al placebo (IC 95%)	14,7 [7,43; 29,02]	34,3 [16,59; 70,83]	-
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

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

Diferencia con respecto al placebo (IC 95%)	-2,3 [-3,3; -1,3] ^a	-5,1 [-6,1; -4,0] ^a	-
---	-----------------------------------	-----------------------------------	---

^ap<0,0001 (2 colas) para superioridad, ajustado por multiplicidad según las pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal.

^bp<0,0001 para diferencia de tratamiento, no ajustado por multiplicidad.

Combinación con monoterapia con sulfonilurea

En el estudio SUSTAIN 6 (ver *Seguridad cardiovascular*), en la semana 30 se evaluó a un subgrupo que recibió monoterapia con sulfonilurea. Al inicio, había 123 pacientes que recibían sulfonilurea como monoterapia. La HbA_{1c} inicial fue de 8,2%; 8,4% y 8,4% para Ozempic® 0,50 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® 0,50 mg, Ozempic® 1 mg y placebo, respectivamente.

Combinación con insulina premezcla ± 1-2 ADOs

En el estudio SUSTAIN 6 (ver *Seguridad cardiovascular*), en la semana 30 se evaluó a un subgrupo que recibió insulina premezcla (con o sin 2 ADOs). Al inicio, había 867 pacientes que recibían insulina premezcla. La HbA_{1c} inicial fue de 8,8%; 8,9% y 8,9% para Ozempic® 0,50 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® 0,50 mg, Ozempic® 1 mg y placebo, respectivamente.

Seguridad cardiovascular

SUSTAIN 6 fue un estudio clínico aleatorizado doble ciego, donde se evaluó la seguridad cardiovascular de semaglutida 0,50 mg y 1 mg una vez por semana contra placebo en 3.297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El estudio incluyó 2.735 (83%) pacientes que tenían enfermedad cardiovascular previa y 562 (17%) pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares. Tanto semaglutida como el placebo fueron administrados de manera adicional al tratamiento antidiabético preexistente. El período de observación fue de dos años.

El criterio de valoración primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un evento adverso cardiovascular mayor (MACE). MACE se definió como la ocurrencia de uno de tres componentes: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. El criterio de valoración secundario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un MACE ampliado. Este criterio ampliado incluyó revascularización coronaria o periférica adicional, angina inestable que requiere hospitalización u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El estudio fue diseñado como un estudio de no inferioridad. El criterio de decisión para la no inferioridad fue el límite superior de 1,8 del intervalo de confianza de 95% para la razón de riesgos (HR, del inglés Hazard Ratio) de MACE.

La cantidad total de eventos MACE fue de 254, incluyendo 108 (6,6%) con semaglutida y 146 (8,9%) con placebo. Se confirmó la seguridad cardiovascular de semaglutida en comparación con el placebo (Figura 2 y 3).

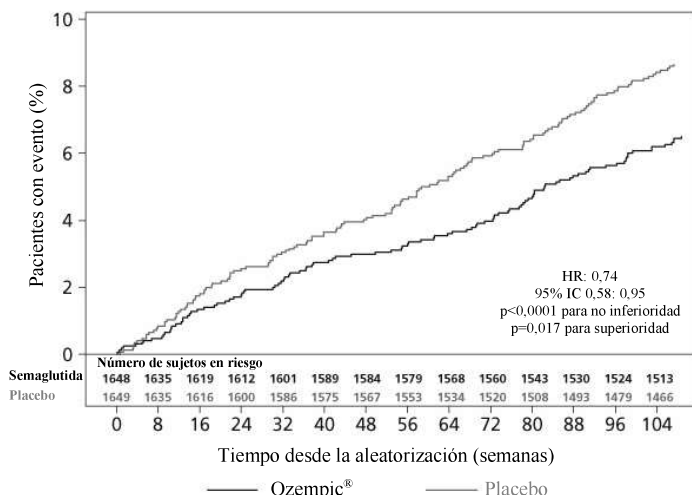
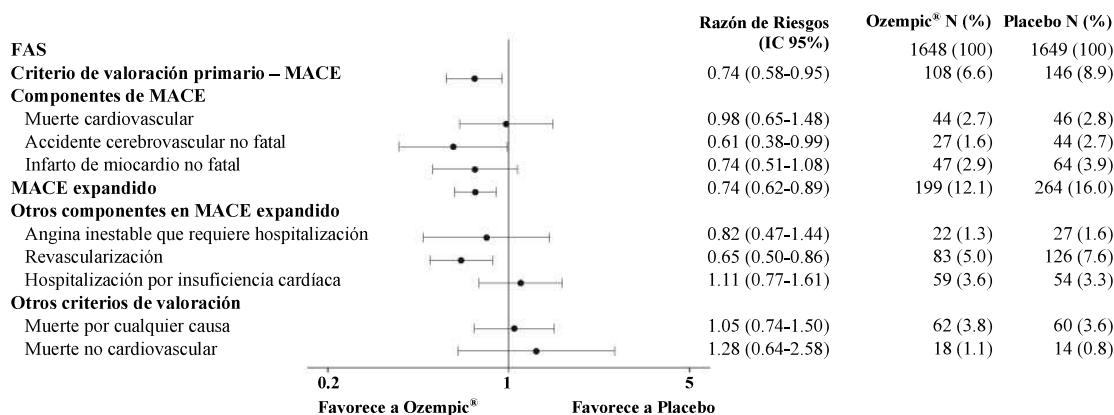


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal (SUSTAIN 6)



FAS: set de análisis completo
IC: intervalo de confianza
MACE: evento adverso cardiovascular mayor
%: proporción en porcentaje de sujetos con un evento
N: número de sujetos

Figura 3: Gráfico de Forest: análisis de cada tipo individual de evento cardiovascular (SUSTAIN 6)

La diferencia de HbA_{1c} a la semana 104 en comparación al inicio para semaglutida 0,50 mg fue -1,1% vs. -0,4% para el placebo y -1,4% para semaglutida 1 mg vs. 0,4% para el placebo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La concentración máxima se alcanzó de 1 a 3 días después de la inyección. La exposición en estado estacionario se alcanzó después de 4-5 semanas de administración una vez por semana. En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las concentraciones medias en estado estacionario tras la administración subcutánea de 0,50 mg y 1 mg de semaglutida fueron de aproximadamente 16 nmol/l y 30 nmol/l, respectivamente.

La exposición a semaglutida aumentó proporcionalmente con la dosis para dosis de 0,50 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 intravenosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de aproximadamente 12,5 litros. Semaglutida mostró una extensa unión a la albúmina plasmática (>99%).

Metabolismo

Semaglutida se metaboliza por clivaje proteolítico de la estructura peptídica y una beta-oxidación secuencial de las cadenas laterales de ácidos grasos. El metabolito plasmático más frecuente constituyó <8% de la exposición total y se identificó como semaglutida con un truncamiento de los primeros 13 aminoácidos del extremo N-terminal.

Eliminación

Las vías principales de excreción del material relacionado con semaglutida fueron la orina y las heces. Aproximadamente el 3% de la dosis se excretó inalterada por la orina. El clearance de semaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de aproximadamente 0,05 l/h. Con una vida media de eliminación de aproximadamente 1 semana, semaglutida se encontrará presente en la circulación por hasta 5 semanas después de la última dosis.

Poblaciones especiales

La siguiente información con respecto a la edad, el sexo, la etnia y el peso corporal se basa en el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los estudios de fase 3a.

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo y origen étnico

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

Peso corporal

El peso corporal tiene efecto sobre la exposición a semaglutida. El peso corporal más elevado produce una menor exposición. Las dosis de semaglutida de 0,50 mg y 1 mg proporcionan una exposición sistémica adecuada en el rango de peso corporal de 40-198 kg.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tuvo un impacto clínicamente significativo en las propiedades farmacocinéticas de semaglutida, a pesar de que la C_{max} disminuyó y ocurrió más tardíamente en los pacientes con función renal con deterioro progresivo. Esto se demostró con una dosis única de 0,50 mg de semaglutida en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (leve, moderada, severa o pacientes en diálisis) en comparación con sujetos con función renal normal. Esto también se demostró para sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal en base a los datos de estudios de fase 3a (*análisis farmacocinético poblacional*).

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo impacto sobre la exposición a semaglutida. Las propiedades farmacocinéticas de semaglutida se evaluaron en pacientes con

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, severa) en comparación con sujetos con función hepática normal en un estudio con una dosis única de 0,50 mg de semaglutida.

Población pediátrica

No se ha estudiado semaglutida en pacientes pediátricos.

Datos preclínicos de seguridad

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

Carcinogenicidad

Los tumores de células C tiroideas 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, se produjeron tumores de células C tiroideas a 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.

Toxicidad reproductiva

En 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 y una pequeña reducción en los cuerpos lúteos (ovulaciones) a 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 en el 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 cerebrales. Las evaluaciones mecánicas indicaron que la embriotoxicidad fue causada por un deterioro del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de la rata, mediado por el receptor de GLP-1. Se considera improbable que este mecanismo mediado por el receptor de GLP-1 sea relevante en humanos debido a diferencias en la anatomía y función del saco vitelino entre las especies, 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 en la pérdida de embarazo y un leve aumento de la incidencia de anomalías fetales a exposiciones clínicamente relevantes en estudios de toxicidad del desarrollo en conejos y monos cynomolgus. Los hallazgos se correlacionaron con una marcada pérdida de peso corporal materno de hasta el 16%. Se desconoce si estos efectos están relacionados con la disminución del consumo de alimentos por parte de la madre como 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 ni en la capacidad de las hembras de mantener el embarazo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

Posología

Inicio del tratamiento

La dosis inicial de Ozempic® es de 0,25 mg una vez por semana. Después de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe incrementarse a 0,50 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0,50 mg una vez por semana, la dosis puede incrementarse a 1 mg una vez por semana para mejorar aún más el control glucémico.

Tratamiento combinado

Cuando Ozempic® se agrega a un tratamiento existente con metformina y/o tiazolidinediona o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), las dosis empleadas de metformina y/o tiazolidinediona o inhibidor de SGLT2 pueden mantenerse sin cambios.

Cuando Ozempic® se agrega a un tratamiento existente con sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución de la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Aquí también debe tenerse en cuenta que una mejora demasiado rápida en el control glucémico puede llevar a un empeoramiento temporario de la retinopatía diabética (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años de edad)

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia relativa al uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y se debe extremar la precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Ozempic® no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Modo de administración

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

Ozempic® debe inyectarse por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. El lugar de inyección puede modificarse sin necesidad de ajustar la dosis. 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 2 días (>48 horas).

Dosis omitida

En caso de omitir una dosis, debe administrarse lo antes posible y dentro de los 5 días posteriores a la dosis omitida. Si transcurren más de 5 días, se debe saltar la dosis omitida. La próxima dosis debe administrarse en el día programado.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la sección "Composición".

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Ozempic® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Efectos gastrointestinales

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

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben recibir información sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, debe interrumpirse el tratamiento con Ozempic®; si la pancreatitis aguda se confirma, el tratamiento con Ozempic® no debe reanudarse. Los pacientes con antecedentes de pancreatitis no fueron tratados con semaglutida durante los estudios clínicos. Estos pacientes deben tratarse con precaución. Ante la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, el aumento de enzimas pancreáticas aislado no indica necesariamente pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Ozempic® 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 Ozempic®.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

Los estudios preclínicos con agonistas del receptor de GLP-1 en roedores sugieren que los agonistas del receptor de GLP-1 pueden asociarse con un mayor riesgo de hiperplasias focales de las células C tiroideas y tumores de células C (ver "*Datos preclínicos de seguridad*").

No se sabe si existe una relación en humanos entre los agonistas del receptor de GLP-1 y los tumores de células C tiroideas, incluyendo el carcinoma medular de tiroides (MTC). Los pacientes con MTC o síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN 2) en su historial médico no fueron tratados con semaglutida en los estudios clínicos. Por lo tanto, es necesaria una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio antes del tratamiento con Ozempic® en este conjunto específico. El valor clínico de la monitorización rutinaria del nivel de calcitonina sérica no ha sido documentado.

Retinopatía diabética

En un extenso estudio de seguridad cardiovascular, se observó un mayor riesgo de aparición de complicaciones relacionadas con la retinopatía diabética bajo tratamiento con semaglutida en comparación con el tratamiento estándar (50 [3,0%] versus 29 [1,8%]). Los pacientes principalmente afectados (> 80% de los casos) fueron aquellos que ya presentaban retinopatía diabética al inicio del tratamiento; un factor de riesgo adicional fue el uso concomitante de insulina (ver sección "*Reacciones adversas*"). Para estos pacientes de riesgo, semaglutida solo debe usarse bajo la estrecha supervisión de un oftalmólogo. La rápida corrección de la hiperglucemia crónica puede estar acompañada con un empeoramiento inicial de la retinopatía diabética, aunque la mejoría del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Por lo tanto, se debe considerar una reducción de la dosis de insulina al inicio del tratamiento con semaglutida en combinación con insulina.

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

Contenido de sodio

Ozempic® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo tanto, es esencialmente "libre de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ozempic® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen vehículos y operan máquinas cuando utilizan Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacciónEstudios in vitro

Los estudios in vitro han demostrado un muy bajo potencial de semaglutida para inhibir o inducir enzimas del CYP y para inhibir transportadores de fármacos.

Estudios in vivo

El retraso en el vaciamiento gástrico causado por semaglutida puede influir sobre la absorción de los medicamentos orales administrados en forma concomitante. El potencial efecto de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos orales administrados en forma concomitante listados a continuación se investigó en estudios con exposición a 1 mg de semaglutida en estado estacionario. No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre semaglutida y los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis cuando se administran concomitantemente con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se espera que semaglutida disminuya el efecto de los anticonceptivos orales ya que semaglutida no altera la exposición general al etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante cuando se administra concomitantemente un anticonceptivo oral (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) con semaglutida. La exposición al etinilestradiol no se vio afectada. Se observó un aumento del 20% en la exposición a levonorgestrel en estado estacionario. La $C_{máx}$ no se vio afectada para ninguno de los compuestos.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. Con semaglutida, la $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó en un 38%. Esta disminución no se consideró clínicamente significativa.

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general ni 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 ni 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 ni 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 sobre los efectos farmacodinámicos de la warfarina medido por la Razón Internacional Normalizada (RIN).

Embarazo, lactancia y fertilidadEmbarazo

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver "Datos preclínicos de seguridad"). Existen datos limitados sobre el uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, semaglutida no debe usarse durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo durante el tratamiento con semaglutida. Se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida si la paciente desea quedar embarazada, o si queda embarazada. Semaglutida se debe interrumpir al menos 2 meses antes de un embarazo planeado debido a la vida media prolongada (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Lactancia

En ratas en período de lactancia, semaglutida se excretó en la leche. Debido a que no se puede excluir el riesgo para un lactante, semaglutida no se debe usar durante el período de lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad de las ratas macho. En las ratas hembra, se observó una prolongación del ciclo menstrual y una pequeña reducción en la cantidad de ovulaciones a dosis que fueron asociadas con la pérdida de peso corporal materno.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En 8 estudios clínicos, 4.792 pacientes recibieron Ozempic® en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos. La duración del tratamiento fue de 30 semanas a 2 años.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia durante los estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales que incluyeron náuseas, diarrea y vómitos. En general, estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y de corta duración.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 8 enumera las reacciones adversas informadas en estudios clínicos para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en estudios de fase 3 (incluyendo el estudio a largo plazo con criterios de valoración cardiovasculares) y en informes post-comercialización (para más información ver la sección "Datos de eficacia clínica y seguridad"). Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética; ver nota al pie de la Tabla 8) se basan en una agrupación de datos de los estudios clínicos, que excluye los resultados del estudio de eventos cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 8: Frecuencia de reacciones adversas de Ozempic®

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia ^a cuando se usa con insulina o sulfonilureas	Hipoglucemia ^a cuando se usa con otros antidiabéticos orales (ADOs) Disminución del apetito			
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Disgeusia		
Trastornos oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética ^b			
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Constipación Dispepsia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Eructos Flatulencia	Pancreatitis aguda		
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo					Angioedema ^c
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Fatiga	Reacciones en el sitio de inyección		
Investigaciones complementarias		Aumento de los niveles de lipasa Aumento de los niveles de amilasa Pérdida de peso			

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

^b Las complicaciones de la retinopatía diabética incluyen: necesidad de fotocoagulación retiniana y tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia vítrea, inicio de ceguera relacionada con la diabetes. Frecuencia basada en el estudio de resultados cardiovasculares SUSTAIN 6.

^cDe informes post-comercialización

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

Estudio clínico de 2 años de seguridad y resultados cardiovasculares

En una población con riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en los otros estudios clínicos (descritos en la sección "Datos de eficacia clínica y seguridad").

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy frecuente - Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina (10,7%) o sulfonilureas (10,4%).

Frecuente - Hipoglucemia cuando se utiliza con otros ADOs.

No se observaron episodios de hipoglucemia severa cuando se utilizó Ozempic® en monoterapia. Los episodios de hipoglucemia severa se observaron principalmente cuando Ozempic® se utilizó con una sulfonilurea (1,2% de sujetos, 0,03 eventos/años-paciente) o insulina (1,5% de sujetos, 0,02 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0,1% de sujetos, 0,001 eventos/años-paciente) cuando Ozempic® se administró en combinación con antidiabéticos orales distintos de las sulfonilureas.

Trastornos oculares

Frecuente - Complicaciones de la retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años que incluyó 3.297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado, las complicaciones de la retinopatía diabética fueron un criterio de valoración. En este estudio, los eventos de complicaciones de retinopatía diabética ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con Ozempic® (3,0%) en comparación con el placebo (1,8%). Más del 80% de los pacientes con una complicación de retinopatía diabética tuvo un antecedente documentado de retinopatía diabética antes del inicio del tratamiento. En los pacientes que no tenían un antecedente documentado de retinopatía diabética, la cantidad de eventos fue similar entre Ozempic® y el placebo.

En los estudios clínicos de hasta 1 año de duración que incluyeron 4.807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los eventos adversos relacionados con retinopatía diabética ocurrieron en 1,7% de los pacientes tratados con Ozempic® y en 2,0% de los pacientes que recibieron comparadores.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes - Náuseas (19,9%), diarrea (13,3%).

Frecuentes - Vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, constipación, dispepsia, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos, flatulencia.

El 17,0% y el 19,9% de los pacientes experimentaron náuseas, el 12,2% y el 13,3% diarrea y el 6,4% y el 8,4% vómitos cuando fueron tratados con Ozempic® 0,50 mg y 1 mg, respectivamente. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. En el 3,9% y 5% de los pacientes, los eventos dieron como resultado la interrupción del tratamiento. Los eventos se informaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Poco frecuente - Pancreatitis aguda

La frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda informados en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,3% con semaglutida y del 0,2% con el comparador. En el estudio de evaluación de los resultados cardiovasculares de 2 años de duración, la frecuencia de los casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,5% con semaglutida y del 0,6% con el placebo (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de uso").

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente – Hipersensibilidad

En los estudios clínicos de fase 3a, se notificaron eventos de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, erupciones cutáneas) que el investigador consideró relacionados con el tratamiento en el 0,3% de los pacientes que recibieron semaglutida.

Suspensión del tratamiento debido a una reacción adversa

La incidencia de suspensión del tratamiento por eventos adversos fue del 8,7% para pacientes tratados con 1 mg de Ozempic®. Los eventos adversos más frecuentes que llevaron a la suspensión fueron trastornos gastrointestinales.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han informado en estudios clínicos casos de sobredosis de hasta 4 mg en una dosis única y de hasta 4 mg en una semana. El evento adverso informado con mayor frecuencia fueron las náuseas. Todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Ozempic®. En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte adecuado según los signos y síntomas clínicos del paciente. Puede ser necesario un período prolongado de observación y tratamiento para estos síntomas teniendo en cuenta la vida media prolongada de Ozempic® de aproximadamente 1 semana (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

INCOMPATIBILIDADES

Debido a que no se han realizado estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

PRESENTACIÓN

La lapicera prellenada de Ozempic® se presenta en dos variantes:

- Ozempic® 0,25 mg; 0,50 mg/dosis, solución inyectable en lapicera prellenada, puede administrar dosis de 0,25 mg o 0,50 mg. Esta lapicera está diseñada para el aumento escalonado de la dosis y para el tratamiento de mantenimiento con la dosis de 0,50 mg.
- Ozempic® 1 mg/dosis, solución inyectable en lapicera prellenada, puede administrar solamente dosis de 1 mg. Esta lapicera se utiliza para el tratamiento de mantenimiento con la dosis de 1 mg únicamente.

En el envase de Ozempic® se incluyen agujas NovoFine® Plus.

Tamaño de los envases

- Ozempic® 0,25 mg; 0,50 mg/dosis, solución inyectable en lapicera prellenada de 1,5 ml: 1 lapicera prellenada y 6 agujas NovoFine® Plus descartables.

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

- Ozempic® 1 mg/dosis, solución inyectable en lapicera prellenada de 1,5 ml: 2 lapiceras prellenadas y 4 agujas NovoFine® Plus descartables.
- Ozempic® 1 mg/dosis, solución inyectable en lapicera prellenada de 3,0 ml. 1 lapicera prellenada y 4 agujas NovoFine® Plus descartables.

Es posible que el producto no se comercialice en todos los tamaños.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Antes del uso: Conservar en heladera (2°C - 8°C). No congelar. Proteger de la luz.

Una vez abierto: Conservar por debajo de 30°C o en heladera (2°C - 8°C). No congelar. Cuando no utilice la lapicera de Ozempic®, mantenga el capuchón de la lapicera colocado para protegerla de la luz. Una vez abierta, la lapicera puede utilizarse por 6 semanas.

Ozempic® solo debe utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase. Ozempic® debe protegerse del calor y luz excesivos. Retirar siempre la aguja inmediatamente después de cada inyección y almacenar la lapicera de Ozempic® sin una aguja colocada. Esto previene agujas bloqueadas, contaminación, infecciones, pérdida de solución y dosis inexactas.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE DESCARTE Y MANIPULACIÓN

Se debe indicar al paciente que descarte la aguja después de cada inyección y que almacene Ozempic® sin una aguja colocada. Esto previene agujas bloqueadas, contaminación, infecciones, pérdida de solución y administración de una dosis inexacta. Las agujas y otros materiales de descarte deben descartarse de acuerdo con las normativas locales.

La lapicera de Ozempic® debe ser utilizada por una sola persona.

Ozempic® no debe utilizarse si la solución no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Ozempic® puede administrarse con agujas de hasta 8 mm de longitud. La lapicera está diseñada para utilizarse con las agujas descartables NovoFine® o NovoFine® Plus.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 59.167

Disposición N°.....

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Domingo de Acassuso 3780/90, 1° Piso "A" (Noreste),
Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Servicio de Atención al Cliente:

0800-345-NOVO (6686)
atencioncli@novonordisk.com

Elaborado por:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Acondicionado por:

Novo Nordisk A/S
Brennum Park, Hillerod, Dinamarca.

Ozempic® y NovoFine® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

©2022
Novo Nordisk A/S

Nota: en caso de implementarse otros sitios elaboradores o combinaciones, los datos serán actualizados en las artes a ser comercializadas de acuerdo a lo autorizado en el certificado del producto y disposiciones modificatorias aprobadas por ANMAT, sin solicitud de modificación de información en rótulos y prospectos.

IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2023-62771307-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Junio de 2023

Referencia: PROSPECTOS OZEMPIC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.01 14:28:08 -03:00

Marina Alejandra Rossi
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.01 14:28:09 -03:00