

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ozempic 0,25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Ozempic 0,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Ozempic 1 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Ozempic 2 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ozempic 0,25 mg soluție injectabilă

Un ml soluție conține semaglutidă* 1,34 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 2 mg, în 1,5 ml soluție. Fiecare doză conține semaglutidă 0,25 mg în 0,19 ml soluție.

Ozempic 0,5 mg soluție injectabilă

1,5 ml: Un ml soluție conține semaglutidă* 1,34 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 2 mg, în 1,5 ml soluție. Fiecare doză conține semaglutidă 0,5 mg în 0,37 ml soluție.

3 ml: Un ml soluție conține semaglutidă* 0,68 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 2 mg, în 3 ml soluție. Fiecare doză conține semaglutidă 0,5 mg în 0,74 ml soluție.

Ozempic 1 mg soluție injectabilă

Un ml soluție conține semaglutidă* 1,34 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 4 mg, în 3,0 ml soluție. Fiecare doză conține semaglutidă 1 mg în 0,74 ml soluție.

Ozempic 2 mg soluție injectabilă

Un ml soluție conține semaglutidă* 2,68 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 8 mg, în 3,0 ml soluție. Fiecare doză conține semaglutidă 2 mg în 0,74 ml soluție.

*Analog al peptidei umane 1, asemănătoare glucagonului (GLP-1), produs pe celulele de *Saccharomyces cerevisiae*, prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede și incoloră sau aproape incoloră, izotonă; pH=7,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ozempic este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice:

- sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Pentru informații privind rezultatele studiilor în ceea ce privește asocierile terapeutice, efectele asupra controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare, precum și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială este de 0,25 mg semaglutidă, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână. După cel puțin 4 săptămâni de tratament cu o doză de 0,5 mg o dată pe săptămână, doza poate fi crescută la 1 mg, o dată pe săptămână, pentru a realiza un control glicemic mai bun. După cel puțin 4 săptămâni de tratament cu o doză de 1 mg o dată pe săptămână, doza poate fi crescută la 2 mg, o dată pe săptămână, pentru a realiza un control glicemic mai bun.

Doza de semaglutidă 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreținere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 2 mg nu este recomandată.

Când Ozempic este adăugat la tratamentul existent cu metformin și/sau tiazolidindionă sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), dozele uzuale de metformin și/sau tiazolidindionă sau inhibitor SGLT2 pot rămâne neschimbate.

Când se adaugă Ozempic la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de Ozempic. Auto-monitorizarea glucozei din sânge este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu Ozempic și se reduce doza de insulină. Se recomandă o strategie etapizată de reducere a dozei de insulină.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții își pot relua schema terapeutică obișnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

Modificarea zilei de administrare a dozei

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puțin 3 zile (>72 de ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutida nu este recomandată pentru utilizare la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu semaglutidă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea semaglutidei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Ozempic se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a brațelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Ozempic nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ozempic se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Pentru informații suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Informații generale

Semaglutida nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutida nu este un substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți care au avut întreruperea sau reducerea rapidă a dozei de insulină atunci când se începe tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1 (vezi pct. 4.2).

Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA și, de aceea, semaglutida nu este recomandată la acești pacienți.

Efecte gastrointestinale

Utilizarea agonștilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratați pacienți cu disfuncție renală, deoarece greața, vărsăturile și diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcția renală (vezi pct. 4.8).

Pancreatită acută

Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidei trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidei nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

Hipoglicemie

Pacienții tratați cu semaglutidă în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la inițierea tratamentului cu semaglutidă (vezi pct. 4.8).

Retinopatie diabetică

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidă s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice (vezi pct. 4.8). Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidei la pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Nu există nicio experiență privind tratamentul cu semaglutidă 2 mg la pacienții cu diabet de tip 2 cu retinopatie diabetică necontrolată sau potențial instabilă, și, prin urmare, semaglutida 2 mg nu este recomandată la acești pacienți.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Semaglutida încetinește evacuarea gastrică și poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Semaglutida trebuie utilizată cu prudență la pacienții cărora li se administrează oral medicamente care necesită o absorbție gastrointestinală rapidă.

Paracetamol

Semaglutida reduce viteza de evacuare gastrică, fapt evaluat prin farmacocinetica paracetamolului în timpul unui test alimentar standardizat. $ASC_{0-60min}$ și C_{max} ale paracetamolului au scăzut cu 27% și, respectiv, 23%, după administrarea concomitentă de semaglutidă 1 mg. Expunerea totală la paracetamol (ASC_{0-5ore}) nu a fost modificată. Nu s-a observat niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra vitezei de evacuare gastrică, cu semaglutidă 2,4 mg, după 20 de săptămâni de administrare de semaglutidă, probabil din cauza unui efect de toleranță. Nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol, atunci când se administrează concomitent cu semaglutidă.

Contraceptive orale

Nu este de așteptat ca semaglutida să diminueze efectul contraceptivelor orale, deoarece semaglutida nu a modificat expunerea totală la etinilestradiol și levonorgestrel la un nivel relevant din punct de vedere clinic, atunci când s-a administrat concomitent un contraceptiv oral combinat (0,03 mg etinilestradiol/0,15 mg levonorgestrel) cu semaglutida. Expunerea la etinilestradiol nu a fost modificată; la starea de echilibru, a fost observată o creștere de 20% a expunerii la levonorgestrel. C_{max} nu a fost influențată, pentru niciuna dintre substanțele active.

Atorvastatină

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la atorvastatină după administrarea unei doze unice de atorvastatină (40 mg). C_{max} a atorvastatinei a fost scăzută cu 38%. Acest lucru a fost considerat irelevant din punct de vedere clinic.

Digoxină

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la digoxină sau C_{max} a digoxinei, după administrarea unei doze unice de digoxină (0,5 mg).

Metformin

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la metformin sau C_{max} a metforminului, după administrarea unei doze de 500 mg, de două ori pe zi, timp de 3,5 zile.

Warfarină și alți derivați cumarinici

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la R- și S-warfarină sau C_{max} ale R- și S-warfarinei, după administrarea unei doze unice de warfarină (25 mg), iar efectele farmacodinamice ale warfarinei, măsurate prin raportul internațional normalizat (INR), nu au fost modificate într-o manieră relevantă din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, s-au raportat cazuri în care valorile INR au scăzut în timpul utilizării concomitente de acenocumarol și semaglutidă. După inițierea terapiei cu semaglutidă, la pacienții tratați cu warfarină sau alți derivați cumarinici se recomandă monitorizarea frecventă a INR.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze măsuri contraceptive, în cursul tratamentului cu semaglutidă.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datele provenite din utilizarea semaglutidei la femeile gravide sunt limitate. De aceea, semaglutida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau este gravidă, tratamentul cu semaglutidă trebuie întrerupt. Administrarea de semaglutidă trebuie întreruptă cu cel puțin 2 luni înainte de o sarcină planificată, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit (vezi pct. 5.2).

Alăptarea

La femelele șobolan cu lactație, semaglutida a fost excretată în lapte. Deoarece nu se poate exclude un risc pentru un copil hrănit la sân, semaglutida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul semaglutidei asupra fertilității la om. Semaglutida nu a afectat fertilitatea la șobolanii masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară micșorare a numărului de ovulații, în cazul administrării de doze asociate cu pierderea de masă corporală maternă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Semaglutida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, pacienții trebuie informați despre măsurile de precauție necesare pentru a evita hipoglicemia, atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În 8 studii de fază 3a, 4792 de pacienți au fost expuși la semaglutidă în doză de până la 1 mg. În timpul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburările gastrointestinale, inclusiv greața (foarte frecventă), diareea (foarte frecventă) și vărsăturile (frecvente). În general, severitatea acestor reacții a fost ușoară sau moderată și reacțiile au fost de durată scurtă.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul 1 sunt prezentate reacțiile adverse identificate în toate studiile de fază 3 (inclusiv în studiul pe termen lung privind consecințele cardiovasculare) și în rapoartele de după punerea pe piață a medicamentului, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (descrise pe larg la pct. 5.1). Frecvențele reacțiilor adverse (cu excepția complicațiilor retinopatiei diabetice, vezi nota de subsol din Tabelul 1) se bazează pe un grup de studii de fază 3a, cu excepția studiului pentru evaluarea consecințelor cardiovasculare (pentru detalii suplimentare, consultați textul de sub tabel).

Reacțiile sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută. Categoriile de frecvență sunt definite ca fiind: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și frecvență necunoscută: nu se poate estima pe baza datelor disponibile. În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Frecvența reacțiilor adverse raportate pentru semaglutidă

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate ^c	Reacție anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie ^a când se utilizează în asociere cu insulină sau sulfoniluree	Hipoglicemie ^a când se utilizează cu alte medicamente antidiabetice orale (ADO) Apetit alimentar scăzut			
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli	Disgeuzie		
Tulburări oculare		Complicații ale retinopatiei diabetice ^b			
Tulburări cardiace			Creștere a ritmului cardiac		
Tulburări gastrointestinale	Greață Diaree	Vărsături Dureri abdominale	Pancreatită acută		Ocluzie intestinală ^d

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
		Distensie abdominală Constipație Dispepsie Gastrită Boală de reflux gastroesofagian Eructații Flatulență	Evacuare gastrică întârziată		
Tulburări hepatobiliare		Litiază biliară			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					Angioedem ^d
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală	Reacții adverse la nivelul locului de injectare		
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei Valori crescute ale amilazemiei Scădere ponderală			

^{a)} Hipoglicemia definită ca severă (episod care necesită asistența altei persoane) sau simptomatică, asociată cu o valoare a glicemiei <3,1 mmol/l.

^{b)} Complicațiile retinopatiei diabetice sunt compuse din: fotocoagulare retiniană, necesitate de tratament cu agenți intravitreali, hemoragie vitreasă, orbire determinată de diabet (mai puțin frecventă). Frecvența bazată pe rezultatele studiilor cardiovasculare.

^{c)} Termen grupat care acoperă, de asemenea, evenimentele adverse legate de hipersensibilitate, precum erupțiile cutanate tranzitorii și urticaria.

^{d)} Pe baza raportărilor după punerea pe piață.

Studiu clinic cu durata de 2 ani pentru evaluarea consecințelor și siguranței cardiovasculare

La populația cu risc cardiovascular crescut, profilul reacțiilor adverse a fost similar cu cel observat în celelalte studii de fază 3a (descrise la pct. 5.1).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

Nu s-au observat episoade hipoglicemice severe în cazurile în care a fost utilizată semaglutida ca monoterapie. Hipoglicemia severă a fost observată mai întâi atunci când semaglutida a fost asociată cu o sulfoniluree (1,2% dintre subiecți, 0,03 evenimente/pacient și an) sau cu insulină (1,5% dintre subiecți, 0,02 evenimente/pacient și an). Puține episoade (0,1% dintre subiecți, 0,001 evenimente/pacient și an) au fost observate în cazul administrării semaglutidei în asociere cu antidiabetice orale, altele decât sulfoniluree.

În studiul clinic SUSTAIN 9, hipoglicemia clasificată conform ghidului Asociației Americane de Diabet (ADA) a apărut la 11,3% (0,3 evenimente/pacient și an) dintre pacienți atunci când semaglutida 1,0 mg a fost adăugată la tratamentul cu inhibitor SGLT2, comparativ cu 2,0% (0,04 evenimente/pacient și an) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Hipoglicemia severă a fost raportată la 0,7% (0,01 evenimente/pacient și an) și, respectiv, 0% dintre pacienți.

Într-un studiu de fază 3b, cu durata de 40 de săptămâni, la pacienții cărora li s-a administrat semaglutidă 1 mg și 2 mg, majoritatea episoadelor hipoglicemice (45 din 49 de episoade) au apărut atunci când semaglutida a fost utilizată în asociere cu sulfoniluree (SU) sau insulină. În general, nu a existat un risc crescut de hipoglicemie la pacienții tratați cu semaglutidă 2 mg.

Reacții adverse gastrointestinale

Greața a apărut la 17% dintre pacienții tratați cu semaglutidă 0,5 mg și la 19,9% dintre pacienții tratați cu semaglutidă 1 mg, diareea la 12,2% și, respectiv, 13,3% iar vărsăturile la 6,4% și, respectiv, 8,4%. Majoritatea acestor evenimente au avut severitate ușoară sau moderată și au fost de durată scurtă. Evenimentele au dus la întreruperea tratamentului la 3,9% și, respectiv, 5% dintre pacienți. Evenimentele au fost raportate cel mai frecvent în primele luni de tratament. Pacienții cu greutate corporală redusă pot prezenta mai multe reacții adverse gastrointestinale atunci când sunt tratați cu semaglutidă.

Într-un studiu de fază 3b, cu durata de 40 de săptămâni, la pacienții cărora li s-a administrat semaglutidă 1 mg și 2 mg, greața a apărut în procente similare la pacienții tratați cu semaglutidă 1 mg și, respectiv, 2 mg. Diareea și vărsăturile au apărut în procente mai mari la pacienții tratați cu semaglutidă 2 mg comparativ cu pacienții tratați cu semaglutidă 1 mg. Reacțiile adverse gastrointestinale au dus la întreruperea tratamentului în procente similare în grupurile de tratament cu semaglutidă 1 mg și 2 mg.

În cazul utilizării concomitente cu un inhibitor SGLT2 în studiul clinic SUSTAIN 9, constipația și boala de reflux gastro-esofagian au apărut la 6,7% și, respectiv, 4% dintre pacienții tratați cu semaglutidă 1 mg, comparativ cu niciun eveniment raportat la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prevalența acestor evenimente nu a scăzut în timp.

Pancreatită acută

Frecvența pancreatitei acute confirmate prin adjudecare, raportată în studiile clinice de fază 3a, a fost de 0,3% pentru semaglutidă și, respectiv, de 0,2% pentru comparator. În studiul rezultatelor cardiovasculare (CVOT) la 2 ani, frecvența pancreatitei acute confirmate prin adjudecare a fost de 0,5% pentru semaglutidă și de 0,6% pentru placebo (vezi pct. 4.4).

Complicații ale retinopatiei diabetice

Un studiu clinic cu durata de 2 ani a investigat 3297 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu risc cardiovascular crescut, cu un istoric îndelungat de diabet și cu valori ale glicemiei slab controlate. În acest studiu, au apărut evenimente considerate a fi complicații ale retinopatiei diabetice la mai mulți pacienți tratați cu semaglutidă (3%), comparativ cu placebo (1,8%). Acest lucru a fost observat la pacienții cu retinopatie diabetică cunoscută, tratați cu insulină. Diferența de tratament a apărut devreme și a persistat pe tot parcursul studiului. Evaluarea sistematică a complicațiilor retinopatiei diabetice a fost efectuată doar în studiul cardiovascular. În studiile clinice cu durata de până la 1 an, care au inclus 4807 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, evenimentele adverse legate de retinopatia diabetică au fost raportate în procente similare la subiecții tratați cu semaglutidă (1,7%) și la subiecții din grupul comparator (2,0%).

Întreruperea tratamentului din cauza unui eveniment advers

Incidența întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 6,1% la pacienții tratați cu semaglutidă 0,5 mg și de 8,7% la pacienții tratați cu semaglutidă 1 mg, față de 1,5% în cazul administrării de placebo. Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost gastrointestinale.

Reacții adverse la nivelul locului de injectare

Reacțiile la nivelul locului de injectare (de exemplu erupție cutanată la nivelul locului de injectare, eritem) au fost raportate de 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat semaglutidă 0,5 mg și de 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat semaglutidă 1 mg. Aceste reacții au fost de obicei ușoare.

Imunogenitate

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale medicamentelor care conțin proteine sau peptide, pacienții pot dezvolta anticorpi ca urmare a tratamentului cu semaglutidă. Procentul de pacienți testați pozitiv pentru anticorpi anti-semaglutidă, în orice moment după momentul inițial, a fost redus (1-3%) și, la sfârșitul studiului, niciun pacient nu a prezentat anticorpi neutralizanți anti-semaglutidă sau anticorpi anti-semaglutidă cu efect neutralizant endogen GLP-1.

Creșterea frecvenței cardiace

Creșterea frecvenței cardiace a fost observată la agoniști ai receptorilor GLP-1. În studiile clinice de fază 3a, au fost observate la subiecți tratați cu Ozempic creșteri medii de 1 până la 6 bătăi pe minut (bpm) de la o valoare de bază de 72 bpm până la 76 bpm. Într-un studiu de lungă durată la subiecți cu factori de risc cardiovascular, 16% dintre subiecții tratați cu Ozempic au avut o creștere a frecvenței cardiace de >10 bpm, comparativ cu 11% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo, după 2 ani de tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost raportate supradozaje cu utilizarea unei doze de până la 4 mg într-o singură priză și de până la 4 mg pe săptămână. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost greața. Toți pacienții s-au recuperat fără complicații.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu semaglutidă. În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele clinice și simptomele pacientului. Poate fi necesară o perioadă prelungită de monitorizare și tratament pentru aceste simptome, luând în considerare timpul de înjumătățire plasmatică prelungit al semaglutidei, de aproximativ 1 săptămână (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabetul zaharat, analogi ai peptidei 1, asemănătoare glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ06

Mecanism de acțiune

Semaglutida este un analog GLP-1, cu structură identică în proporție de 94% cu GLP-1 uman. Semaglutida acționează ca agonist al receptorului GLP-1 ce se leagă selectiv și activează receptorul GLP-1, ținta pentru GLP-1 endogen.

GLP-1 este un hormon fiziologic, cu multiple acțiuni în reglarea glicemiei și apetitului, și cu efecte asupra sistemului cardiovascular. Acțiuni ce țin de reglarea glicemiei și apetitului sunt mediate în mod specific prin receptorii GLP-1 de la nivelul pancreasului și creierului.

Semaglutida reduce glicemia, într-un mod dependent de concentrația plasmatică de glucoză, prin stimularea secreției de insulină și prin reducerea secreției de glucagon, atunci când glicemia are valori mari. Mecanismul de scădere a concentrației de glucoză din sânge implică, de asemenea, o ușoară

încetinire a evacuării gastrice în faza postprandială precoce. În caz de hipoglicemie, semaglutida reduce secreția de insulină și nu inhibă secreția de glucagon.

Semaglutida reduce greutatea corporală și masa de țesut adipos printr-un aport energetic redus, implicând un apetit general redus. În plus, semaglutida scade preferința pentru alimentele bogate în grăsimi.

Receptorii GLP-1 sunt, de asemenea, exprimați la nivelul cordului, sistemului vascular, sistemului imunitar și rinichilor. În studiile clinice, semaglutida a avut un efect benefic asupra concentrațiilor plasmatică ale lipidelor, a scăzut tensiunea arterială sistolică și a limitat inflamația. În studiile efectuate la animale, semaglutida a redus dezvoltarea aterosclerozei prin împiedicarea progresiei plăcii la nivelul aortei și prin reducerea inflamației la nivelul plăcii.

Efecte farmacodinamice

Toate evaluările farmacodinamice au fost efectuate după 12 săptămâni de tratament (inclusiv perioada de creștere a dozei), la starea de echilibru, în cazul administrării de semaglutidă 1 mg o dată pe săptămână.

Glicemie în condiții de repaus alimentar și postprandial

Semaglutida reduce valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul cu semaglutidă 1 mg a determinat o scădere a glicemiei, dacă se face referire la modificarea absolută față de valoarea inițială (mmol/l) și o reducere relativă în comparație cu placebo (%) a glicemiei în condiții de repaus alimentar (1,6 mmol/l; reducere de 22%), a glicemiei la 2 ore postprandial (4,1 mmol/l, reducere de 37%), a concentrației sanguine medii de glucoză pe 24 ore (1,7 mmol/l, reducere de 22%) și la variația glicemiei postprandiale în interval de 3 mese (0,6-1,1 mmol/l), în comparație cu placebo. Semaglutida a scăzut valoarea glicemiei în condiții de repaus alimentar după administrarea primei doze.

Funcția celulelor beta și secreția de insulină

Semaglutida îmbunătățește funcția celulelor beta. În comparație cu placebo, semaglutida a îmbunătățit răspunsul la insulină în prima și a doua fază, cu o creștere de 3 ori și, respectiv, de 2 ori, și a crescut capacitatea secretorie maximă a celulelor beta la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. În plus, tratamentul cu semaglutidă a crescut concentrațiile plasmatică de insulină în condiții de repaus alimentar, comparativ cu placebo.

Secreție de glucagon

Semaglutida reduce concentrațiile plasmatică de glucagon în condiții de repaus alimentar și postprandial. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, semaglutida a determinat următoarele reduceri relative ale glucagonului, în comparație cu placebo: glucagon în condiții de repaus alimentar (8-21%), răspunsul postprandial la glucagon (14-15%) și concentrația plasmatică medie pe 24 de ore a glucagonului (12%).

Insulină dependentă de glucoză și secreție de glucagon

Semaglutida a scăzut concentrațiile mari ale glucozei din sânge prin stimularea secreției de insulină și reducerea secreției de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. În cazul semaglutidei, rata de secreție a insulinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a fost comparabilă cu cea a subiecților sănătoși.

În timpul hipoglicemiei induse, în comparație cu placebo, semaglutida nu a modificat răspunsurile de contrareglare ale secreției crescute de glucagon și nu a influențat scăderea concentrației plasmatică a peptidului C la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Evacuare gastrică

Semaglutida a provocat o întârziere minoră a evacuării gastrice postprandial precoce, reducând astfel rata la care glucoza apare în circulație postprandial.

Apetitul, consumul de energie și alegerea alimentelor

În comparație cu placebo, semaglutida a scăzut aportul de energie a 3 mese *ad libitum* consecutive cu 18-35%. Această scădere a fost susținută de o suprimare a apetitului indusă de semaglutidă, în condiții de repaus alimentar, precum și postprandial, un control îmbunătățit al mâncatului, o poftă mai mică pentru alimente și o preferință relativ scăzută pentru alimentele bogate în grăsimi.

Lipidemie în condiții de repaus alimentar și postprandial

Semaglutida, comparativ cu placebo, a redus, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice ale trigliceridelor și fracției colesterol lipoproteică cu densitate foarte mică (VLDL) cu 12% și, respectiv, 21%. Răspunsul postprandial al concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor și fracției colesterol VLDL, după un prânz bogat în grăsimi, a fost redus cu >40%.

Electrofiziologie cardiacă (QTc)

Efectul semaglutidei asupra repolarizării cardiace a fost testat într-un studiu QTc aprofundat. Semaglutida nu a prelungit intervalele QTc la doze de până la 1,5 mg, la starea de echilibru.

Eficacitate și siguranță clinică

Atât îmbunătățirea controlului glicemic, cât și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare, sunt elemente esențiale ale tratamentului diabetului de tip 2.

Eficacitatea și siguranța administrării semaglutidei 0,5 mg și 1 mg o dată pe săptămână au fost evaluate în șase studii randomizate controlate de fază 3a, care au inclus 7215 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (4107 pacienți tratați cu semaglutidă). Cinci studii (SUSTAIN 1-5) au avut ca criteriu principal evaluarea eficacității asupra controlului glicemic, în timp ce un studiu (SUSTAIN 6) a avut ca și criteriu principal evaluarea rezultatelor cardiovasculare.

Eficacitatea și siguranța administrării de semaglutidă 2 mg o dată pe săptămână au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază 3b (SUSTAIN FORTE), care a inclus 961 de pacienți.

Suplimentar, un studiu clinic de fază 3b (SUSTAIN 7) ce a inclus 1201 pacienți a fost efectuat pentru a compara eficacitatea și siguranța semaglutidei 0,5 mg și 1 mg o dată pe săptămână cu dulaglutid 0,75 mg și, respectiv, 1,5 mg, o dată pe săptămână. Un studiu de fază 3b (SUSTAIN 9) a fost efectuat pentru a investiga eficacitatea și siguranța semaglutidei ca terapie adjuvantă în tratamentul cu inhibitor SGLT2.

Tratamentul cu semaglutidă a demonstrat reduceri susținute, superioare statistic și semnificative din punct de vedere clinic ale valorilor HbA_{1c} și greutatei corporale, timp de până la 2 ani, în comparație cu placebo și cu tratamentul de control cu substanțe active (sitagliptină, insulină glargin, exenatidă ER și dulaglutid).

Eficacitatea semaglutidei nu a fost influențată de vârstă, sex, rasă, etnie, IMC la momentul inițial, masa corporală (kg) la momentul inițial, durata de la diagnosticarea diabetului zaharat și gradul insuficienței renale.

Rezultatele vizează perioada de tratament la toți subiecții randomizați (analize bazate pe modele mixte cu măsurători repetate sau imputare multiplă).

În plus, un studiu de fază 3b (SUSTAIN 11) a fost desfășurat pentru a investiga efectul semaglutidei comparativ cu insulina aspartat, ambele ca terapie adjuvantă la tratamentul cu metformin și insulină glargin optimizată (U100).

Informații detaliate sunt prezentate mai jos.

SUSTAIN 1 – Monoterapie

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 30 de săptămâni, 388 pacienți controlați necorespunzător prin dietă și exerciții fizice au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 0,5 mg sau semaglutidă 1 mg o dată pe săptămână sau placebo.

Tabelul 2 SUSTAIN 1: Rezultate în săptămâna 30

	Semaglutidă 0,5 mg	Semaglutidă 1 mg	Placebo
Populație tip intenție de tratament (ITT) (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (medie)	8,1	8,1	8,0
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-1,5	-1,6	0
Diferență față de placebo [II 95%]	-1,4 [-1,7; -1,1] ^a	-1,5 [-1,8; -1,2] ^a	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7%	74	72	25
FPG (mmol/l)			
Valoare inițială (medie)	9,7	9,9	9,7
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-2,5	-2,3	-0,6
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	89,8	96,9	89,1
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-3,7	-4,5	-1,0
Diferență față de placebo [II 95%]	-2,7 [-3,9; -1,6] ^a	-3,6 [-4,7; -2,4] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

SUSTAIN 2 – Semaglutidă comparativ cu sitagliptină ambele în asociere cu 1–2 medicamente antidiabetice orale (metformin și/sau tiazolidindione)

Într-un studiu dublu-orb, controlat activ, cu durata de 56 de săptămâni, 1231 de pacienți au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână, semaglutidă 1 mg o dată pe săptămână sau sitagliptină 100 mg o dată pe zi, toți pacienții utilizând în asociere metformin (94%) și/sau tiazolidindione (6%).

Tabelul 3 SUSTAIN 2: Rezultate în săptămâna 56

	Semaglutidă 0,5 mg	Semaglutidă 1 mg	Sitagliptină 100 mg
Populație tip intenție de tratament (ITT) (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (medie)	8,0	8,0	8,2
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 56	-1,3	-1,6	-0,5
Diferență față de sitagliptină [II 95%]	-0,8 [-0,9; -0,6] ^a	-1,1 [-1,2; -0,9] ^a	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7%	69	78	36
FPG (mmol/l)			
Valoare inițială (medie)	9,3	9,3	9,6

	Semaglutidă 0,5 mg	Semaglutidă 1 mg	Sitagliptină 100 mg
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 56	-2,1	-2,6	-1,1
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	89,9	89,2	89,3
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 56	-4,3	-6,1	-1,9
Diferență față de sitagliptină [Î 95%]	-2,3 [-3,1; -1,6] ^a	-4,2 [-4,9; -3,5] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

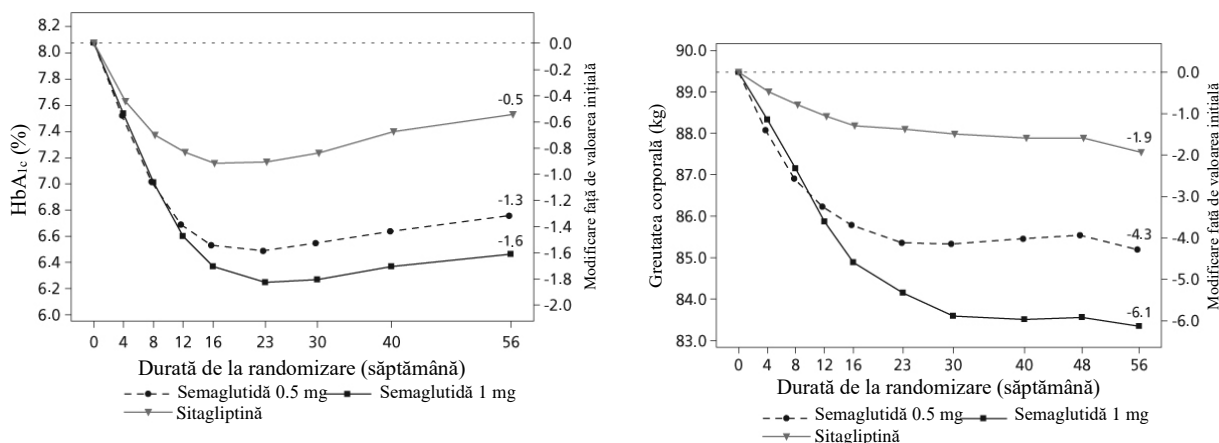


Figura 1 Modificarea medie a HbA_{1c} (%) și a greutății corporale (kg) față de momentul inițial până la săptămâna 56

SUSTAIN 7 – Semaglutidă comparativ cu dulaglutid ambele în asociere cu metformin

Într-un studiu cu durată de 40 de săptămâni, deschis, 1201 pacienți tratați cu metformin au fost randomizați 1:1:1:1 o dată pe săptămână cu semaglutidă 0,5 mg, dulaglutid 0,75 mg, semaglutidă 1 mg, sau, respectiv, dulaglutid 1,5 mg. Studiul a comparat 0,5 mg semaglutidă cu 0,75 mg dulaglutid și 1 mg semaglutidă cu 1,5 mg dulaglutid.

Tulburările gastrointestinale au fost cele mai frecvente reacții adverse și au apărut în proporție similară la pacienții tratați cu semaglutidă 0,5 mg (129 pacienți [43%]), semaglutidă 1 mg (133 [44%]) și dulaglutid 1,5 mg (143 [48%]); mai puțini pacienți au avut tulburări gastrointestinale cu dulaglutid 0,75 mg (100 [33%]).

În săptămâna 40, creșterea ratei cardiace pentru semaglutidă (0,5 mg și 1 mg) și dulaglutid (0,75 mg și 1,5 mg) a fost de 2,4 , 4,0 și, respectiv, 1,6 , , 2,1 bătăi/minut.

Tabelul 4 SUSTAIN 7: Rezultate în săptămâna 40

	Semaglutidă 0,5 mg	Semaglutidă 1 mg	Dulaglutid 0,75 mg	Dulaglutid 1,5 mg
Populație tip intenție de tratament (ITT) (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Valoare inițială (medie)	8,3	8,2	8,2	8,2
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 40	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Diferență față de dulaglutid [Î 95%]	-0,4 ^b [-0,6; -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6; -0,3] ^a	-	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7%	68	79	52	67

	Semaglutidă 0,5 mg	Semaglutidă 1 mg	Dulaglutid 0,75 mg	Dulaglutid 1,5 mg
FPG (mmol/l)				
Valoare inițială (medie)	9,8	9,8	9,7	9,6
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 40	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Greutate corporală (kg)				
Valoare inițială (medie)	96,4	95,5	95,6	93,4
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 40	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Diferență față de dulaglutid [Î 95%]	-2,3 ^b [-3,0; -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3; -2,8] ^a	-	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

^b semaglutidă 0,5 mg comparativ cu dulaglutid 0,75 mg

^c semaglutidă 1 mg comparativ cu dulaglutid 1,5 mg

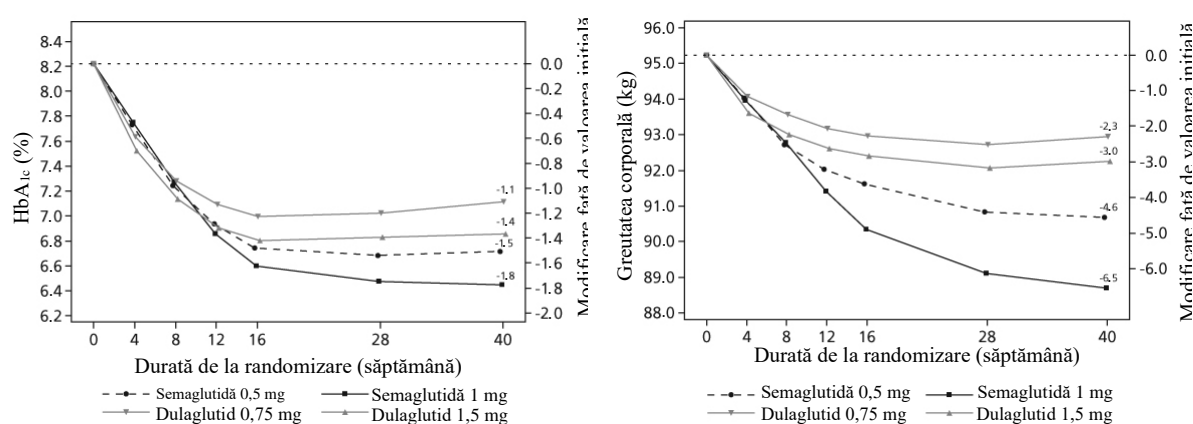


Figura 2 Modificarea medie a HbA_{1c} (%) și a greutății corporale (kg) de la momentul inițial până în săptămâna 40

SUSTAIN 3 – Semaglutidă comparativ cu exenatidă EP ambele în asociere cu metformin sau în asociere cu metformin și sulfoniluree

Într-un studiu cu durata de 56 de săptămâni, deschis, 813 pacienți tratați cu metformin în monoterapie (49%), metformin în asociere cu sulfoniluree (45%) sau cu alte antidiabetice (6%) au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 1 mg sau exenatidă cu eliberare prelungită (EP) 2 mg o dată pe săptămână.

Tabelul 5 SUSTAIN 3: Rezultate în săptămâna 56

	Semaglutidă 1 mg	Exenatidă EP 2 mg
Populație tip intenție de tratament (ITT) (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,4	8,3
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 56	-1,5	-0,9
Diferență față de exenatidă [Î 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4] ^a	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7%	67	40
FPG (mmol/l)		
Valoare inițială (medie)	10,6	10,4
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 56	-2,8	-2,0
Greutate corporală (kg)		

	Semaglutidă 1 mg	Exenatidă EP 2 mg
Valoare inițială (medie)	96,2	95,4
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 56	-5,6	-1,9
Diferență față de exenatidă [ÎI 95%]	-3,8 [-4,6; -3,0] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

SUSTAIN 4 – Semaglutidă comparativ cu insulină glargin ambele în asociere cu 1-2 medicamente antidiabetice orale (metformin sau metformin și sulfoniluree)

Într-un studiu cu durata de 30 de săptămâni, deschis, cu comparator, 1089 de pacienți au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână, semaglutidă 1 mg o dată pe săptămână sau insulină glargin o dată pe zi, având un tratament de fond cu metformin (48%) sau metformin și sulfoniluree (51%).

Tabelul 6 SUSTAIN 4: Rezultate în săptămâna 30

	Semaglutidă 0,5 mg	Semaglutidă 1 mg	Insulină glargin
Populație tip intenție de tratament (ITT) (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (medie)	8,1	8,2	8,1
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-1,2	-1,6	-0,8
Diferență față de insulina glargin [ÎI 95%]	-0,4 [-0,5; -0,2] ^a	-0,8 [-1,0; -0,7] ^a	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7%	57	73	38
FPG (mmol/l)			
Valoare inițială (medie)	9,6	9,9	9,7
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-2,0	-2,7	-2,1
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	93,7	94,0	92,6
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-3,5	-5,2	+1,2
Diferență față de insulina glargin [ÎI 95%]	-4,6 [-5,3; -4,0] ^a	-6,34 [-7,0; -5,7] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

SUSTAIN 5 – Semaglutidă comparativ cu placebo ambele în asociere cu insulină bazală

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, de 30 de săptămâni, 397 pacienți controlați necorespunzător cu insulină bazală, utilizată cu sau fără metformin, au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 0,5 mg sau semaglutidă 1 mg o dată pe săptămână sau placebo.

Tabelul 7 SUSTAIN 5: Rezultate în săptămâna 30

	Semaglutidă 0,5 mg	Semaglutidă 1 mg	Placebo
Populație tip intenție de tratament (ITT) (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (medie)	8,4	8,3	8,4
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-1,4	-1,8	-0,1
Diferență față de placebo [ÎI 95%]	-1,4 [-1,6; -1,1] ^a	-1,8 [-2,0; -1,5] ^a	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7%	61	79	11
FPG (mmol/l)			

	Semaglutidă 0,5 mg	Semaglutidă 1 mg	Placebo
Valoare inițială (medie)	8,9	8,5	8,6
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-1,6	-2,4	-0,5
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	92,7	92,5	89,9
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-3,7	-6,4	-1,4
Diferență față de placebo [II 95%]	-2,3 [-3,3; -1,3] ^a	-5,1 [-6,1; -4,0] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

SUSTAIN FORTE – Semaglutidă 2 mg comparativ cu semaglutidă 1 mg

Într-un studiu dublu-orb cu durată de 40 de săptămâni, 961 de pacienți controlați necorespunzător cu metformină, cu sau fără sulfoniluree, au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 2 mg o dată pe săptămână sau semaglutidă 1 mg o dată pe săptămână.

Tratamentul cu semaglutidă 2 mg a dus la o scădere superioară statistic a HbA_{1c} după 40 de săptămâni de tratament comparativ cu tratamentul cu semaglutidă 1 mg.

Tabelul 8 SUSTAIN FORTE: Rezultate în săptămâna 40

	Semaglutidă 1 mg	Semaglutidă 2 mg
Populație tip intenție de tratament (ITT) (N)	481	480
HbA_{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,8	8,9
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 40	-1,9	-2,2
Diferență față de semaglutidă 1 mg [II 95%]	-	-0,2 [-0,4; -0,1] ^a
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7%	58	68
FPG (mmol/l)		
Valoare inițială (medie)	10,9	10,7
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 40	-3,1	-3,4
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	98,6	100,1
Modificare față de momentul inițial săptămâna 40	-6,0	-6,9
Diferență față de semaglutidă 1 mg [II 95%]		-0,9 [-1,7; -0,2] ^b

^ap<0,001 (bidimensională) pentru superioritate

^bp<0,05 (bidimensională) pentru superioritate

SUSTAIN 9 – Semaglutidă comparativ cu placebo ca terapie adjuvantă la tratamentul cu inhibitor SGLT2 ± metformin sau sulfoniluree

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, de 30 de săptămâni, 302 pacienți controlați necorespunzător cu inhibitor SGLT2, utilizat cu sau fără metformin sau sulfoniluree, au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 1 mg o dată pe săptămână sau placebo.

Tabelul 9 SUSTAIN 9: Rezultate în săptămâna 30

	Semaglutidă 1 mg	Placebo
Populație tip intenție de tratament (ITT) (N)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,0	8,1
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-1,5	-0,1
Diferență față de placebo [ÎI 95%]	-1,4 [-1,6, -1,2] ^a	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7%	78,7	18,7
FPG (mmol/l)		
Valoare inițială (medie)	9,1	8,9
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-2,2	0,0
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	89,6	93,8
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 30	-4,7	-0,9
Diferență față de placebo [ÎI 95%]	-3,8 [-4,7, -2,9] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate, ajustată în ceea ce privește multiplicitatea pe baza testării ierarhice a valorii HbA_{1c} și a greutății corporale

SUSTAIN-11 – Semaglutidă comparativ cu insulină aspart ca terapie adjuvantă la tratamentul cu insulină glargin + metformin

Într-un studiu deschis, cu durata de 52 de săptămâni, 1748 de subiecți cu DZ tip 2 controlat necorespunzător, după o fază preliminară cu durata de 12 săptămâni de tratament cu insulină glargin și metformin, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru administrarea de semaglutidă o dată pe săptămână (0,5 mg sau 1,0 mg) sau de insulină aspartat de trei ori pe zi. Populația inclusă a avut o durată medie a diabetului de 13,4 ani și o medie a valorilor HbA_{1c} de 8,6%, cu o valoare țintă a HbA_{1c} de 6,5-7,5%.

Tratamentul cu semaglutidă a avut ca rezultat reducerea HbA_{1c} în săptămâna 52 (-1,5% pentru semaglutidă comparativ cu -1,2% pentru insulină aspart).

Numărul de episoade hipoglicemice severe în ambele brațe de tratament a fost scăzut (4 episoade la tratamentul cu semaglutidă comparativ cu 7 episoade la tratamentul cu insulină aspart).

Greutatea corporală medie inițială a scăzut în cazul tratamentului cu semaglutidă (-4,1 kg) și a crescut în cazul tratamentului cu insulină aspart (+2,8 kg), iar diferența de tratament estimată a fost de -6,99 kg (ÎI 95% -7,41 până la -6,57) în săptămâna 52.

Asocierea cu sulfoniluree utilizate în monoterapie

În studiul SUSTAIN 6 (vezi subsecțiunea „Boli cardiovasculare”), 123 de pacienți au fost tratați cu sulfoniluree în monoterapie la momentul inițial. Valorile HbA_{1c} la momentul inițial au fost de 8,2%, 8,4% și 8,4% în grupurile cu administrare de semaglutidă 0,5 mg, semaglutidă 1 mg și, respectiv, placebo. În săptămâna 30, modificările valorilor HbA_{1c} au fost de -1,6%, -1,5% și 0,1% în grupurile cu administrare de semaglutidă 0,5 mg, semaglutidă 1 mg și, respectiv, placebo.

Asociere cu insulină premixată ± 1-2 ADO

În studiul SUSTAIN 6 (vezi subsecțiunea „Boli cardiovasculare”), 867 de pacienți au fost tratați cu insulină premixată (cu sau fără ADO) la momentul inițial. Valorile HbA_{1c} la momentul inițial au fost de 8,8%, 8,9% și 8,9% în grupurile cu administrare de semaglutidă 0,5 mg, semaglutidă 1 mg și,

respectiv, placebo. În săptămâna 30, modificările valorilor HbA_{1c} au fost de -1,3%, -1,8% și -0,4% în grupurile cu administrare de semaglutidă 0,5 mg, semaglutidă 1 mg și, respectiv, placebo.

Boli cardiovasculare

Într-un studiu clinic dublu-orb, cu durata de 104 săptămâni (SUSTAIN 6), 3297 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular crescut au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână, semaglutidă 1 mg o dată pe săptămână, sau placebo, pe lângă un regim igienico-dietetic standard urmat timp de 2 ani. În total, 98% dintre pacienți au ajuns la finalul studiului, iar starea vitală a fost cunoscută la sfârșitul studiului pentru 99,6% dintre pacienți.

Populația de studiu a fost distribuită pe vârste astfel: 1598 pacienți (48,5%) ≥65 ani, 321 (9,7%) ≥75 ani și 20 (0,6%) ≥85 ani. Dintre aceștia, 2358 de pacienți aveau funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară, 832 aveau insuficiență renală moderată și 107 aveau insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. 61% dintre pacienți erau bărbați, vârsta medie a fost de 65 de ani și valoarea medie a IMC a fost de 33 kg/m². Durata medie de la diagnosticarea diabetului zaharat era de 13,9 ani.

Criteriul principal de evaluare a fost timpul de la randomizare până la apariția primului eveniment advers cardiovascular major (EACM): decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non-letal sau accidentul vascular cerebral non-letal.

Numărul total al pacienților la care s-au urmărit criteriile finale principale pentru EACM a fost de 254, incluzând 108 pacienți (6,6%) tratați cu semaglutidă și 146 pacienți (8,9%) la care s-a administrat placebo. Vezi figura 4 pentru rezultatele privind criteriile primare și secundare cardiovasculare. Tratamentul cu semaglutidă a determinat o reducere a riscului de 26% în ceea ce privește rezultatul criteriului principal compus- deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal. Numărul total de evenimente de tip decese cardiovasculare, infarcturi miocardice non-letale și accidente vasculare cerebrale non-letale a fost de 90, 111 și, respectiv, 71, incluzând 44 pacienți (2,7%), 47 pacienți (2,9%) și respectiv 27 pacienți (1,6%) tratați cu semaglutidă (figura 4). Reducerea riscului în ceea ce privește rezultatul criteriului principal compus a fost determinată, în principal, de scăderi ale incidenței accidentelor vasculare cerebrale non-letale (39%) și a infarctelor miocardice non-letale (26%) (figura 3).

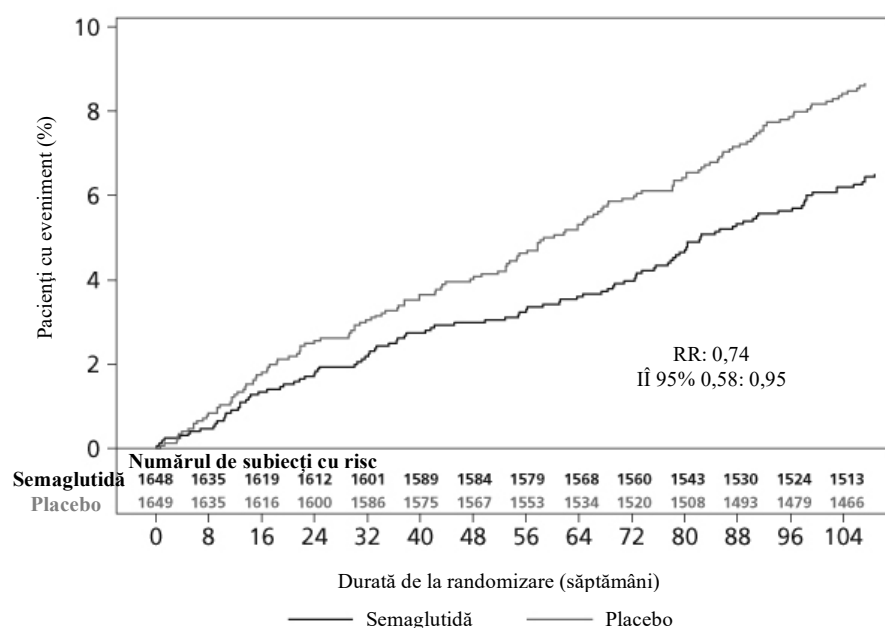


Figura 3 Diagrama Kaplan-Meier a timpului până la prima apariție a criteriului de evaluare compus: deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal (SUSTAIN 6).

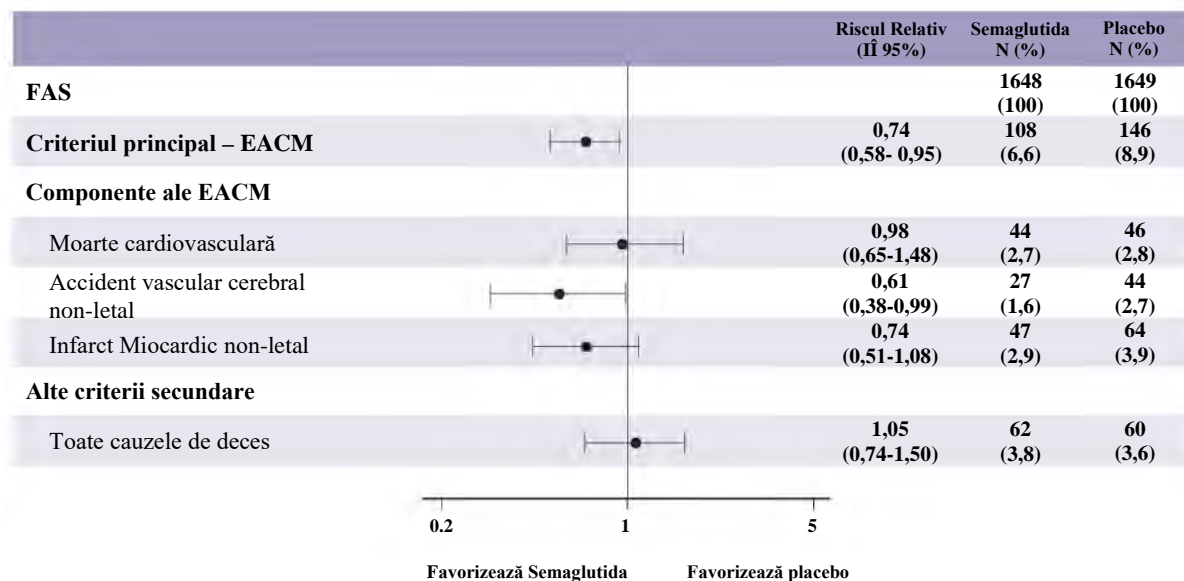


Figura 4: Diagrama Forest: analiza timpului până la prima apariție a rezultatului criteriului de evaluare compus, componentele acestuia și toate cauzele de deces (SUSTAIN 6)

Au existat 158 de evenimente de nefropatie nou instalată sau agravată. Raportul de risc [ÎI 95%] pentru timpul până la nefropatie (debut nou de macroalbuminurie persistentă, dublare persistentă a valorii creatininei serice, necesitate de terapie continuă de substituție renală și deces determinat de boala renală) a fost de 0,64 [0,46; 0,88], indus de debutul nou al macroalbuminuriei persistente.

Greutate corporală

După un an de tratament, a fost obținută o scădere în greutate de $\geq 5\%$ și $\geq 10\%$ la mai mulți subiecți tratați cu semaglutidă 0,5 mg (46% și 13%) și 1 mg (52-62% și 21-24%) comparativ cu pacienții tratați cu comparatorii activi sitagliptină (18% și 3%) și exenatidă EP (17% și 4%).

În studiul clinic cu durată de 40 săptămâni comparativ cu dulaglutid, a fost obținută o scădere în greutate de $\geq 5\%$ și $\geq 10\%$ pentru mai mulți pacienți cu semaglutidă 0,5 mg (44% și 14%) comparativ cu dulaglutid 0,75 mg (23% și 3%) și semaglutidă 1 mg (până la 63% și 27%) comparativ cu dulaglutid 1,5 mg (30% și 8%).

În studiul SUSTAIN 6 a fost observată o reducere semnificativă și susținută a greutății corporale de la momentul inițial și până în săptămâna 104 în grupurile de tratament cu semaglutidă 0,5 mg și 1 mg, față de administrarea de placebo 0,5 mg și 1 mg, acestea fiind administrate în plus față de standardul de îngrijire (-3,6 kg și -4,9 kg față de -0,7 kg și, respectiv, -0,5 kg).

Tensiune arterială

S-au observat reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice medii când au fost utilizate semaglutidă 0,5 mg (3,5-5,1 mmHg) și 1 mg (5,4-7,3 mmHg) în asociere cu medicamente antidiabetice orale sau insulină bazală. Pentru tensiunea arterială diastolică, nu au existat diferențe semnificative între semaglutidă și comparatori. Reducerile semnificative ale tensiunii arteriale sistolice pentru semaglutidă 2 mg și 1 mg în săptămâna 40 au fost de 5,3 mmHg și, respectiv, 4,5 mmHg.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ozempic la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În comparație cu GLP-1 endogen, semaglutida are un timp de înjumătățire plasmatică prelungit, de aproximativ 1 săptămână, ceea ce o face potrivită pentru administrarea subcutanată o dată pe săptămână. Mecanismul principal al prelungirii acțiunii este legarea de albumina plasmatică, care determină scăderea clearance-ului renal și protecția împotriva degradării metabolice. Mai mult, semaglutida este stabilizată împotriva degradării prin enzima DPP-4.

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă a fost atinsă la 1 până la 3 zile după administrarea dozei. Expunerea la starea de echilibru a fost realizată după 4-5 săptămâni de administrare o dată pe săptămână. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, concentrațiile plasmatice medii, la starea de echilibru, după administrarea subcutanată a dozelor de semaglutidă de 0,5 mg și 1 mg au fost de aproximativ 16 nmol/l și, respectiv, 30 nmol/l. În studiul care a comparat semaglutida de 1 mg și 2 mg, concentrațiile plasmatice medii, la starea de echilibru, au fost de 27 nmol/l și, respectiv, 54 nmol/l. Expunerea la semaglutidă a crescut în mod proporțional cu doza, în cazul administrării de doze de 0,5 mg, 1 mg și 2 mg. Prin administrarea subcutanată a semaglutidei la nivelul abdomenului, coapselor sau părții superioară a brațului au fost obținute expuneri similare. Biodisponibilitatea absolută a semaglutidei în cazul administrării subcutanate a fost de 89%.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție al semaglutidei, după administrarea subcutanată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, a fost de aproximativ 12,5 l. Semaglutida se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatice (>99%).

Biotransformare

Înainte de excreție, semaglutida este metabolizată în proporție foarte mare prin clivarea proteolitică a catenei peptidice și beta-oxidarea secvențială a lanțului lateral al acidului gras. Se estimează că endopeptidaza neutră (NEP) este implicată în metabolizarea semaglutidei.

Eliminare

Într-un studiu cu administrare subcutanată a unei doze unice de semaglutidă marcată radioactiv, s-a constatat că principalele căi de excreție ale compusului semaglutidic au fost prin urină și materii fecale; aproximativ 2/3 din compusul semaglutidic au fost excretate în urină și aproximativ 1/3 în materiile fecale. Aproximativ 3% din doză a fost excretată sub formă de semaglutidă nemetabolizată prin urină. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, clearance-ul semaglutidei a fost de aproximativ 0,05 l/oră. Având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 săptămână, semaglutida va fi prezentă în circulația sanguină timp de aproximativ 5 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Vârsta nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii semaglutidei, pe baza datelor din studiile de fază 3a ce au inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 20 și 86 de ani.

Sex, rasă și etnie

Sexul, rasa (albă, de culoare sau afro-americieni, asiatică) și etnia (hispanic sau latino, non-hispanic sau –latino) nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii semaglutidei.

Greutate corporală

Greutatea corporală are efect asupra expunerii la semaglutidă. Greutatea corporală mai mare duce la o expunere mai scăzută; o diferență de 20% în ceea ce privește greutatea corporală între indivizi va determina o diferență de aproximativ 16% a expunerii. Dozele de 0,5 mg și 1 mg de semaglutidă asigură o expunere sistemică adecvată pentru greutatea corporală cuprinse între 40-198 kg.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră relevantă din punct de vedere clinic. Acest lucru a fost demonstrat în cazul administrării unei doze unice de semaglutidă 0,5 mg la pacienți cu grade diferite de insuficiență renală (ușoară, moderată, severă sau pacienți care efectuează ședințe de dializă), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. De asemenea, acest lucru a fost demonstrat la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și cu insuficiență renală, pe baza datelor din studiile de fază 3a, deși experiența la pacienții cu boală renală în stadiu terminal a fost limitată.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică nu a avut niciun impact asupra expunerii la semaglutidă. Farmacocinetica semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică (ușoară, moderată, severă), comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, într-un studiu în care s-a administrat o doză unică de semaglutidă 0,5 mg.

Copii și adolescenți

Semaglutida nu a fost studiată la copii și adolescenți.

Imunogenitate

Dezvoltarea anticorpilor anti-semaglutidă în urma tratamentului cu semaglutidă 1 mg și 2,4 mg s-a produs rar (vezi pct. 4.8), iar răspunsul nu a părut să influențeze farmacocinetica semaglutidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat riscuri speciale pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

Tumorile non-letale ale celulelor C ale tiroidei observate la rozătoare sunt un efect de clasă pentru agoniștii receptorului GLP-1. În studiile pentru determinarea caracterului cancerigen, efectuate pe o durată de 2 ani, la șobolani și șoareci, semaglutida a provocat tumori non-letale ale celulelor C ale tiroidei. Nu au fost observate alte tumori apărute în urma tratamentului. Tumorile cu celule C la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de un receptor specific GLP-1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod deosebit. Relevanța pentru om este considerată a fi mică, dar nu poate fi exclusă complet.

În studiile de fertilitate efectuate la șobolani, semaglutida nu a afectat performanța de împerechere sau fertilitatea la șobolani masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară reducere a numărului de corpi luteali (ovulații), la doze asociate cu pierderea în greutate corporală maternă.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șobolani, semaglutida a determinat o embriotoxicitate la valori sub expunerile relevante din punct de vedere clinic. Semaglutida a determinat reduceri semnificative ale greutății corporale materne și reducerea supraviețuirii și creșterii embrionare. La fetus s-au observat malformații scheletale și viscerale majore, incluzând efecte asupra oaselor lungi, coastelor, vertebrelor, cozii, vaselor de sânge și ventriculilor cerebrali. La șobolan,

evaluările mecanismelor au indicat că embriotoxicitatea a implicat o afectare mediată de receptorul GLP-1 a alimentării cu nutrienți a embrionului în sacul vitelin. Datorită diferențelor anatomice și funcționale ale sacului vitelin între specii și datorită lipsei expresiei receptorului GLP-1 în sacul vitelin la primatele non-umanoide, se consideră că este puțin probabil ca acest mecanism să fie relevant pentru om. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un efect direct al semaglutidei asupra fătului.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la iepuri și maimuțe *Cynomolgus*, a fost observată o creștere a incidenței avorturilor și o incidență ușor crescută a anomaliilor fetale, la expuneri relevante clinic. Constatările au coincis cu o pierdere marcată a greutateii corporale, de până la 16%. Nu se cunoaște dacă aceste efecte sunt legate de scăderea consumului alimentar matern, ca efect direct al GLP-1.

Creșterea și dezvoltarea postnatală au fost evaluate la maimuțele *Cynomolgus*. Puii au fost puțin mai mici la naștere, dar au recuperat în timpul perioadei de alăptare.

La puii de șobolani, semaglutida a determinat maturizare sexuală întârziată atât la masculi, cât și la femele. Aceste întârzieri nu au avut niciun impact asupra fertilității și capacității de reproducere, indiferent de sex sau asupra capacității femelelor de a menține sarcina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dihidrat
Propilenglicol
Fenol
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de prima utilizare

Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg și 1 mg

3 ani.

Ozempic 2 mg

2 ani.

După prima deschidere

Perioada de valabilitate în cursul utilizării: 6 săptămâni.

A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (între 2°C-8°C). A nu se congela Ozempic. Atunci când nu este utilizat, a se păstra stiloul injector (pen-ul) acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A se păstra la distanță de elementul de răcire.
A nu se congela Ozempic.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș din sticlă cu capacitatea de 1,5 ml sau 3 ml (sticlă de tip I), închis la un capăt cu un piston din cauciuc (clorobutil) și la celălalt capăt cu un capac din aluminiu și folie laminată din cauciuc (bromobutil/poliizopren). Cartușul este montat într-un stilou injector (pen) preumplut, de unică folosință, din polipropilenă, polioximetilen, policarbonat și acrilonitril-butadien-stiren.

Mărimi de ambalaj

Ozempic 0,25 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 1,5 ml de soluție, eliberând 4 doze a câte 0,25 mg.
1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință NovoFine Plus

Ozempic 0,5 mg soluție injectabilă

1,5 ml: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 1,5 ml de soluție, eliberând 4 doze de 0,5 mg.
1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință NovoFine Plus
3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și 12 ace de unică folosință NovoFine Plus

3 ml: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 3 ml de soluție, eliberând 4 doze de 0,5 mg.
1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință NovoFine Plus
3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și 12 ace de unică folosință NovoFine Plus

Ozempic 1 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 3 ml de soluție, eliberând 4 doze de 1 mg.
1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință NovoFine Plus
3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și 12 ace de unică folosință NovoFine Plus

Ozempic 2 mg soluție injectabilă

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 3 ml de soluție, eliberând 4 doze de 2 mg.
1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință NovoFine Plus
3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și 12 ace de unică folosință NovoFine Plus

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul pentru injecție în conformitate cu cerințele locale, după fiecare injecție și să păstreze stiloul injector (pen-ul) fără acul pentru injecție atașat. Acest lucru poate preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea, scurgerea de soluție și administrarea de doze incorecte.

Stiloul injector (pen-ul) este conceput pentru a fi utilizat de către o singură persoană.
Ozempic nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.
Ozempic nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Ozempic poate fi administrat folosind ace de unică folosință 30 G, 31 G și 32 G cu o lungime de până la 8 mm.

Orice medicament neutilizat sau alte materiale reziduale trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1251/002
EU/1/17/1251/003
EU/1/17/1251/004
EU/1/17/1251/005
EU/1/17/1251/006
EU/1/17/1251/010
EU/1/17/1251/011
EU/1/17/1251/012
EU/1/17/1251/013

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 Februarie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.