

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ozempic 1,34 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml di soluzione contiene 1,34 mg di semaglutide\*. Una penna preriempita contiene 2 mg di semaglutide\* in 1,5 ml di soluzione.

\*analogo del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) umano prodotto con tecnologia del DNA ricombinante da cellule di *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione isotonica, limpida, incolore o quasi incolore; pH=7,4.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ozempic è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico

- come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete.

Per i risultati degli studi clinici rispetto alle combinazioni, agli effetti sul controllo glicemico e agli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate, vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose iniziale è di 0,25 mg di semaglutide una volta alla settimana. Dopo 4 settimane, la dose deve essere aumentata a 0,5 mg una volta alla settimana. Dopo almeno 4 settimane con una dose da 0,5 mg una volta alla settimana, la dose può essere aumentata a 1 mg una volta alla settimana per migliorare ulteriormente il controllo glicemico.

Semaglutide 0,25 mg non è una dose di mantenimento. Non sono raccomandate dosi superiori a 1 mg alla settimana.

Quando Ozempic viene aggiunto alla terapia in atto a base di metformina e/o tiazolidinedione, la dose di metformina e/o tiazolidinedione può essere mantenuta senza variazioni.

Quando Ozempic viene aggiunto alla terapia in atto con sulfanilurea o con un'insulina, è necessario considerare una riduzione della dose di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Non è necessario automonitorare la glicemia per aggiustare la dose di Ozempic. Tuttavia, quando si inizia il trattamento con Ozempic in combinazione con una sulfanilurea o con un'insulina, l'automonitoraggio della glicemia può diventare necessario per correggere la dose della sulfanilurea o di insulina e ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Dose saltata*

Se una dose viene saltata, deve essere somministrata non appena possibile ed entro 5 giorni dalla dose saltata. Se sono trascorsi più di 5 giorni, la dose saltata deve essere ignorata e la dose successiva deve essere somministrata nel giorno regolarmente pianificato. In ogni caso, successivamente i pazienti possono riprendere lo schema di somministrazione abituale una volta alla settimana.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non è richiesta la correzione della dose in base all'età. L'esperienza terapeutica nei pazienti di età  $\geq 75$  anni è limitata (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione della funzionalità renale*

Non è richiesta correzione della dose per i pazienti con lieve, moderata o severa compromissione della funzionalità renale. L'esperienza con l'uso di semaglutide in pazienti con severa compromissione della funzionalità renale è limitata. Semaglutide non è raccomandato per l'uso in pazienti con uno stadio finale della funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione della funzionalità epatica*

Non è richiesta correzione della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica. L'esperienza con l'uso di semaglutide in pazienti con severa compromissione della funzionalità epatica è limitata. È necessario prestare attenzione quando si trattano questi pazienti con semaglutide (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di semaglutide nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Ozempic si somministra una volta alla settimana a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti.

Ozempic si inietta per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Il sito dell'iniezione può essere variato senza necessità di correzione della dose. Ozempic non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Se necessario, il giorno della somministrazione settimanale può essere variato purché il tempo trascorso tra due dosi sia almeno di 3 giorni ( $>72$  ore). Una volta scelto un nuovo giorno per la somministrazione, si deve continuare la somministrazione una volta alla settimana.

Per ulteriori informazioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Semaglutide non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Semaglutide non è un sostituto dell'insulina.

Non vi è nessuna esperienza nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe IV secondo la NYHA e, pertanto, semaglutide non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

#### Effetti gastrointestinali

L'uso di recettori agonisti del GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali. Se ne deve tenere conto quando si trattano pazienti con compromissione della funzionalità renale perché la nausea, il vomito e la diarrea possono causare disidratazione che a sua volta può provocare un deterioramento della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8).

#### Pancreatite acuta

Pancreatite acuta è stata osservata durante l'uso di recettori agonisti del GLP-1. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta. In caso di sospetto di pancreatite, semaglutide deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, semaglutide non deve essere ripreso. È necessario prestare attenzione nei pazienti con una storia clinica di pancreatite.

#### Ipoglicemia

I pazienti trattati con semaglutide in combinazione con una sulfanilurea o con insulina possono essere soggetti a un rischio maggiore di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di sulfanilurea o di insulina quando si inizia il trattamento con semaglutide (vedere paragrafo 4.8).

#### Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica trattati con insulina e semaglutide, è stato osservato un aumento del rischio di sviluppo di complicazioni della retinopatia diabetica (vedere paragrafo 4.8). È necessario prestare attenzione quando si usa semaglutide nei pazienti con retinopatia diabetica trattati con insulina. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati secondo le linee guida cliniche. Il miglioramento rapido del controllo glicemico è stato associato a un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, ma non possono essere esclusi ulteriori meccanismi.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Semaglutide ritarda lo svuotamento gastrico e può influire sulla velocità di assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza. Semaglutide deve essere usato con cautela nei pazienti trattati con medicinali orali che necessitano di un assorbimento gastrointestinale rapido.

#### Paracetamolo

Semaglutide ritarda la velocità di svuotamento gastrico, come valutato con la farmacocinetica del paracetamolo durante un test con pasto standard. L' $AUC_{0-60min}$  e la  $C_{max}$  del paracetamolo sono diminuite rispettivamente del 27% e del 23% dopo l'uso concomitante di 1 mg di semaglutide. L'esposizione totale di paracetamolo ( $AUC_{0-5h}$ ) non è stata alterata. Non è richiesta una correzione della dose di paracetamolo quando somministrato con semaglutide.

#### Contraccettivi orali

Non si prevede che semaglutide riduca l'effetto dei contraccettivi orali perché non ha cambiato l'esposizione totale di etinilestradiolo e levonorgestrel in maniera clinicamente rilevante quando un contraccettivo orale combinato (0,03 mg di etinilestradiolo/0,15 mg di levonorgestrel) è stato somministrato in concomitanza con semaglutide. L'esposizione di etinilestradiolo non è stata alterata; si è osservato un aumento del 20% dell'esposizione di levonorgestrel allo steady state. La  $C_{max}$  non è stata alterata per nessuno dei composti.

#### Atorvastatina

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale di atorvastatina dopo la somministrazione di una dose singola di atorvastatina (40 mg). La  $C_{max}$  dell'atorvastatina è diminuita del 38%. Questa riduzione non è stata giudicata clinicamente rilevante.

#### Digossina

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale o la  $C_{max}$  della digossina dopo la somministrazione di una dose singola di digossina (0,5 mg).

#### Metformina

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale o la  $C_{max}$  della metformina dopo la somministrazione di 500 mg due volte al giorno nell'arco di 3,5 giorni.

#### Warfarin

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale o la  $C_{max}$  di R-warfarin e S-warfarin dopo una dose singola di warfarin (25 mg) e gli effetti farmacodinamici di warfarin, misurati con il Rapporto Internazionale Normalizzato (INR), non sono stati alterati in maniera clinicamente rilevante. Tuttavia, all'inizio della terapia con semaglutide in pazienti trattati con warfarin o altri derivati cumarinici si raccomanda un monitoraggio frequente dell'INR.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

Si raccomanda che le donne in età fertile facciano uso di misure contraccettive quando sono trattate con semaglutide.

#### Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati relativi all'uso di semaglutide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Pertanto, semaglutide non deve essere usato durante la gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, semaglutide deve essere interrotto. In considerazione della sua lunga emivita, semaglutide deve essere interrotto almeno 2 mesi prima di una gravidanza pianificata (vedere paragrafo 5.2).

#### Allattamento

In femmine di ratto che allattavano, semaglutide è risultato escreto nel latte materno. Poiché non è possibile escludere il rischio per un bambino allattato al seno, semaglutide non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

L'effetto di semaglutide sulla fertilità umana è sconosciuto. Semaglutide non ha alterato la fertilità maschile nei ratti. Nelle femmine di ratto, si sono osservati un aumento della durata estrale e una lieve riduzione del numero di ovulazioni a dosi associate a un calo ponderale della madre (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Semaglutide non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando viene usato in combinazione con una sulfanilurea o con insulina, ai pazienti occorre raccomandare di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di ipoglicemia durante la guida e l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.4).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In otto studi clinici di fase 3a, 4.792 pazienti sono stati esposti a semaglutide. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante gli studi clinici riguardavano patologie gastrointestinali, compresi nausea (molto comune), diarrea (molto comune) e vomito (comune). In generale, queste reazioni sono state di gravità lieve o moderata e di breve durata.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono elencate le reazioni avverse individuate in tutti gli studi di fase 3a condotti in pazienti con diabete mellito tipo 2 (una descrizione più dettagliata è riportata nel paragrafo 5.1). Le frequenze delle reazioni avverse sono basate sui dati raggruppati degli studi di fase 3a, escluso lo studio sugli esiti cardiovascolari (vedere la tabella di seguito per ulteriori informazioni).

Le reazioni sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune: ( $\geq 1/10$ ); comune: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune: ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro: ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro: ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse da studi controllati di fase 3a a lungo termine, incluso lo studio sugli esiti cardiovascolari**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Reazione anafilattica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Ipoglicemia <sup>a</sup> quando usato con insulina o sulfanilurea	Ipoglicemia <sup>a</sup> quando usato con altri antidiabetici orali  Diminuzione dell'appetito		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiro	Disgeusia	
<b>Patologie dell'occhio</b>		Complicazioni della retinopatia diabetica <sup>b</sup>		
<b>Patologie cardiache</b>			Frequenza cardiaca aumentata	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolore addominale Dilatazione addominale Stipsi Dispepsia Gastrite Malattia da reflusso gastroesofageo Eruttazione Flautolenza		
<b>Patologie epatobiliari</b>		Colelitiasi		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede</b>		Affaticamento	Reazioni al sito di iniezione	

<b>di sommini- strazione</b>				
<b>Esami diagnostici</b>		Lipasi aumentata Amilasi aumentata Calo ponderale		

<sup>a)</sup> Ipoglicemia definita come grave (che necessita dell'assistenza di un'altra persona) o sintomatica in associazione a glicemia <3,1 mmol/l

<sup>b)</sup> Le complicazioni della retinopatia diabetica sono un composito di: fotocoagulazione della retina, trattamento con agenti intravitreali, emorragia del vitreo, cecità correlata al diabete (non comune). Frequenza basata sullo studio sugli esiti cardiovascolari.

#### Studio della durata di 2 anni sugli esiti cardiovascolari e di sicurezza

Nella popolazione ad alto rischio cardiovascolare, il profilo delle reazioni avverse è risultato simile a quello osservato negli altri studi di fase 3a (descritti al paragrafo 5.1).

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Ipoglicemia

Non è stato osservato nessun episodio di ipoglicemia grave quando semaglutide è stato usato in monoterapia. L'ipoglicemia grave è stata principalmente osservata quando semaglutide è stato usato con una sulfanilurea (1,2% dei soggetti, 0,03 eventi/paziente/anno) o insulina (1,5% dei soggetti, 0,02 eventi/paziente/anno). Con semaglutide in combinazione con antidiabetici orali diversi dalle sulfaniluree si sono osservati pochi episodi (0,1% dei soggetti, 0,001 eventi/paziente/anno).

##### Reazioni avverse gastrointestinali

Nei pazienti trattati rispettivamente con semaglutide 0,5 mg e 1 mg si è verificata nausea nel 17,0% e nel 19,9%, diarrea nel 12,2% e nel 13,3% e vomito nel 6,4% e nel 8,4%. La maggior parte degli eventi è stata di gravità da lieve a moderata e di breve durata. Gli eventi hanno portato all'interruzione del trattamento nel 3,9% e nel 5% dei pazienti. Gli eventi sono stati segnalati più frequentemente durante i primi mesi di trattamento.

I pazienti di basso peso corporeo possono manifestare più effetti indesiderati gastrointestinali quando vengono trattati con semaglutide.

##### Complicazioni della retinopatia diabetica

Uno studio clinico della durata di 2 anni ha valutato 3.297 pazienti con diabete tipo 2, ad alto rischio cardiovascolare, con diabete di lunga durata e glicemia scarsamente controllata. In questo studio, gli eventi aggiudicati come complicazioni della retinopatia diabetica si sono verificati in un numero maggiore di pazienti trattati con semaglutide (3,0%) rispetto al placebo (1,8%). Questo è stato osservato nei pazienti trattati con insulina, affetti da retinopatia diabetica accertata. La differenza compariva prima del previsto e persisteva durante tutto lo studio. La valutazione sistematica delle complicazioni della retinopatia diabetica è stata unicamente eseguita negli studi sugli esiti cardiovascolari.

Negli studi clinici di durata massima di 1 anno, condotti in 4.807 pazienti con diabete tipo 2, sono stati riferiti eventi avversi correlati alla retinopatia diabetica in percentuali simili di soggetti trattati con semaglutide (1,7%) e con prodotti di confronto (2,0%).

##### Interruzione del trattamento dovuta a un evento avverso

L'incidenza di interruzione del trattamento dovuta a eventi avversi è stata del 6,1% e dell'8,7% per i pazienti trattati rispettivamente con 0,5 mg e 1 mg di semaglutide, rispetto a 1,5% per il placebo. Gli eventi avversi più frequenti che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati di natura gastrointestinale.

##### Reazioni al sito di iniezione

Sono state segnalate reazioni al sito di iniezione (per es. eruzione cutanea, eritema al sito di iniezione) nello 0,6% e nello 0,5% dei pazienti trattati rispettivamente con 0,5 mg e 1 mg di semaglutide. Queste reazioni sono state in genere di lieve entità.

### Immunogenicità

In linea con le potenziali proprietà immunogene dei medicinali contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi a seguito del trattamento con semaglutide. La percentuale di pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-semaglutide in qualsiasi momento dopo il basale è stata bassa (1-2%) e nessun paziente ha presentato anticorpi neutralizzanti anti-semaglutide o anticorpi anti-semaglutide con effetto neutralizzante del GLP-1 endogeno alla fine dello studio.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici sono stati riportati sovradosaggi fino a 4 mg in una dose singola e fino a 4 mg in una settimana. La reazione avversa più comunemente segnalata è stata la nausea. Tutti i pazienti si sono ripresi senza complicazioni.

Non esiste nessun antidoto specifico per il sovradosaggio di semaglutide. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei sintomi e dei segni clinici manifestati dal paziente. Tenendo conto della lunga emivita di semaglutide, di circa 1 settimana, può essere necessario un periodo prolungato di osservazione e trattamento di questi sintomi (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1), codice ATC: A10BJ06

#### Meccanismo d'azione

Semaglutide è un analogo del GLP-1, con un'omologia di sequenza del 94% rispetto al GLP-1 umano. Semaglutide agisce da agonista recettoriale del GLP-1 che si lega selettivamente al recettore del GLP-1, il bersaglio del GLP-1 nativo, attivandolo.

Il GLP-1 è un ormone fisiologico che svolge molteplici azioni nella regolazione del glucosio e dell'appetito, nonché nel sistema cardiovascolare. Gli effetti sul glucosio e sull'appetito sono mediati specificamente dai recettori del GLP-1 nel pancreas e nel cervello.

Semaglutide riduce la glicemia in modo glucosio-dipendente, stimolando la secrezione di insulina e riducendo la secrezione di glucagone quando la glicemia è elevata. Il meccanismo ipoglicemizzante comporta anche un lieve ritardo nello svuotamento gastrico nella prima fase postprandiale. Durante l'ipoglicemia, semaglutide riduce la secrezione di insulina e non ostacola quella di glucagone.

Semaglutide riduce il peso corporeo e la massa grassa mediante un ridotto introito calorico grazie a una diminuzione generale dell'appetito. Inoltre, semaglutide riduce la preferenza per gli alimenti ad alto contenuto di grassi.

I recettori del GLP-1 sono anche espressi nel cuore, nel sistema vascolare, nel sistema immunitario e nei reni.

Negli studi clinici, semaglutide ha esercitato un effetto positivo sui lipidi plasmatici, ha diminuito la pressione arteriosa sistolica e ha ridotto l'infiammazione. Negli studi su animali, semaglutide ha attenuato lo sviluppo dell'aterosclerosi prevenendo la progressione della placca aortica e riducendo l'infiammazione nella placca.

### Effetti farmacodinamici

Tutte le valutazioni farmacodinamiche sono state eseguite dopo 12 settimane di trattamento (compresa la fase di aumento progressivo della dose) allo steady state con una dose di semaglutide di 1 mg una volta alla settimana.

### Glicemia a digiuno e postprandiale

Semaglutide riduce le glicemie a digiuno e postprandiali. Nei pazienti con diabete tipo 2, il trattamento con semaglutide 1 mg ha determinato riduzioni della glicemia in termini di variazione assoluta dal basale (mmol/l) e riduzione relativa rispetto al placebo (%) per la glicemia a digiuno (1,6 mmol/l; riduzione del 22%), per la glicemia postprandiale a 2 ore (4,1 mmol/l; riduzione del 37%), per la glicemia media nelle 24 ore (1,7 mmol/l; riduzione del 22%) e per le escursioni della glicemia postprandiale in 3 pasti (0,6-1,1 mmol/l) rispetto al placebo. Semaglutide ha ridotto la glicemia a digiuno dopo la prima dose.

### Funzionalità delle cellule beta e secrezione di insulina

Semaglutide migliora la funzionalità delle cellule beta. Rispetto al placebo, semaglutide ha migliorato la prima e seconda fase di risposta insulinica con un aumento rispettivamente di 3 e 2 volte e ha aumentato la capacità secretoria massima delle cellule beta in pazienti con diabete tipo 2. Inoltre, il trattamento con semaglutide ha aumentato le concentrazioni di insulina a digiuno rispetto al placebo.

### Secrezione di glucagone

Semaglutide riduce le concentrazioni di glucagone a digiuno e postprandiali. In pazienti con diabete tipo 2, semaglutide ha determinato le seguenti riduzioni relative del glucagone rispetto al placebo: glucagone a digiuno (8-21%), risposta del glucagone postprandiale (14-15%) e concentrazione media di glucagone nelle 24 ore (12%).

### Secrezione di insulina e di glucagone glucosio-dipendente

Semaglutide ha ridotto le glicemie elevate stimolando la secrezione di insulina e riducendo la secrezione di glucagone in modo glucosio-dipendente. Con semaglutide, il tasso di secrezione di insulina nei pazienti con diabete tipo 2 è risultato comparabile a quello dei soggetti sani.

Durante l'ipoglicemia indotta, semaglutide rispetto al placebo non ha alterato le risposte contro-regolatorie di aumento di glucagone e non ha compromesso la riduzione del C-peptide nei pazienti con diabete tipo 2.

### Svuotamento gastrico

Semaglutide ha causato un lieve ritardo dello svuotamento gastrico nelle prime fasi postprandiali, riducendo così la velocità con la quale il glucosio compare in circolazione dopo il pasto.

### Appetito, introito calorico e scelta degli alimenti

Semaglutide rispetto al placebo ha ridotto del 18-35% l'introito calorico in 3 pasti consecutivi *ad libitum*. Questa osservazione è stata supportata da una soppressione dell'appetito indotta da semaglutide a digiuno così come dopo il pasto, da un miglior controllo dell'alimentazione, da minore desiderio alimentare e da una preferenza relativamente minore per alimenti ad alto contenuto di grassi.

### Lipidi a digiuno e postprandiali

Semaglutide rispetto al placebo ha ridotto le concentrazioni a digiuno di trigliceridi e di colesterolo con lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) rispettivamente del 12% e del 21%. La risposta postprandiale dei trigliceridi e del colesterolo VLDL a un pasto ad alto contenuto di grassi è stata ridotta di >40%.

### Elettrofisiologia cardiaca (QT corretto)

L'effetto di semaglutide sulla ripolarizzazione cardiaca è stato valutato in un accurato studio sul QT corretto. Semaglutide non ha prolungato gli intervalli del QT corretto a livelli di dose sovra-terapeutici (fino a 1,5 mg allo steady state).

## Efficacia e sicurezza clinica

Sia il miglioramento del controllo glicemico che la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare sono parte integrante del trattamento del diabete tipo 2.

L'efficacia e la sicurezza di Ozempic 0,5 mg e 1 mg una volta alla settimana sono state valutate in sei studi randomizzati controllati di fase 3a nei quali sono stati inclusi 7.215 pazienti con diabete mellito tipo 2 (4.107 trattati con semaglutide). Cinque studi (SUSTAIN 1-5) avevano come obiettivo primario la valutazione dell'efficacia glicemica, mentre uno studio (SUSTAIN 6) aveva come obiettivo primario l'esito cardiovascolare.

Il trattamento con semaglutide ha dimostrato riduzioni prolungate, statisticamente superiori e clinicamente significative dell'HbA<sub>1c</sub> e del peso corporeo fino a 2 anni rispetto al placebo e al trattamento di controllo attivo (sitagliptina, insulina glargine ed exenatide ER).

L'efficacia di semaglutide non è stata alterata dall'età, dal sesso, dall'origine etnica, dall'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) al basale, dal peso corporeo (kg) al basale, dalla durata del diabete e dal livello di compromissione della funzionalità renale.

### SUSTAIN 1 – monoterapia

In uno studio della durata di 30 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, 388 pazienti controllati in modo inadeguato con la dieta e l'esercizio fisico sono stati randomizzati a Ozempic 0,5 mg o Ozempic 1 mg una volta alla settimana o placebo.

**Tabella 2 SUSTAIN 1: risultati alla settimana 30**

	<b>Semaglutide 0,5 mg</b>	<b>Semaglutide 1 mg</b>	<b>Placebo</b>
Popolazione Intent-to-Treat (ITT) (N)	128	130	129
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (valore medio)	8,1	8,1	8,0
Variazione dal basale alla settimana 30	-1,5	-1,6	0
Differenza rispetto al placebo [IC 95%]	-1,4 [-1,7, -1,1] <sup>a</sup>	-1,5 [-1,8, -1,2] <sup>a</sup>	-
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	74	72	25
<b>Glicemia a digiuno (FPG, mmol/l)</b>			
Basale (valore medio)	9,7	9,9	9,7
Variazione dal basale alla settimana 30	-2,5	-2,3	-0,6
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Basale (valore medio)	89,8	96,9	89,1
Variazione dal basale alla settimana 30	-3,7	-4,5	-1,0
Differenza rispetto al placebo [IC 95%]	-2,7 [-3,9, -1,6] <sup>a</sup>	-3,6 [-4,7, -2,4] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (a 2 code) per la superiorità

### SUSTAIN 2 – combinazione con 1-2 antidiabetici orali: metformina e/o tiazolidinedioni

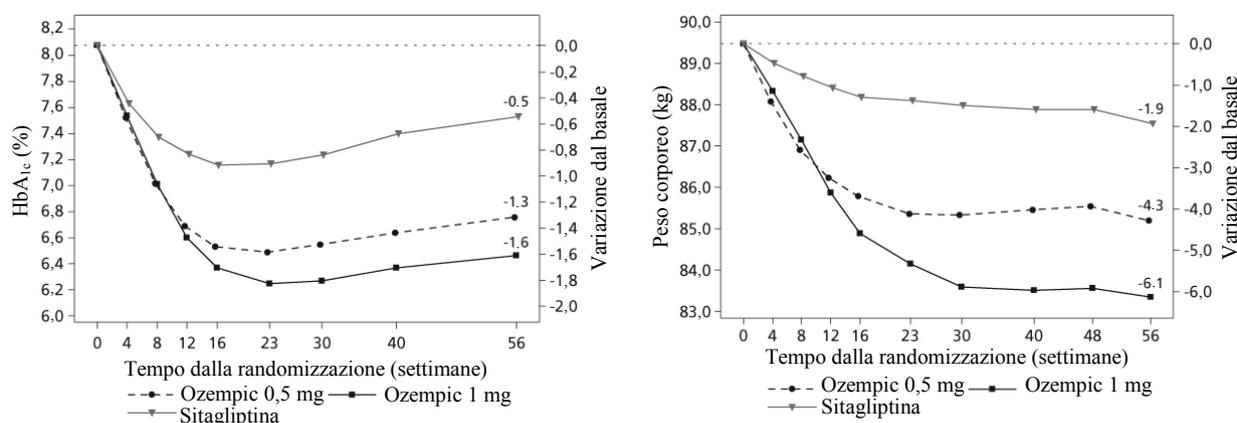
In uno studio della durata di 56 settimane, con controllo attivo, in doppio cieco, 1.231 pazienti sono stati randomizzati a Ozempic 0,5 mg una volta alla settimana, Ozempic 1 mg una volta alla settimana o sitagliptina 100 mg una volta al giorno, tutti in combinazione con metformina (94%) e/o tiazolidinedioni (6%).

**Tabella 3 SUSTAIN 2: risultati alla settimana 56**

	<b>Semaglutide 0,5 mg</b>	<b>Semaglutide 1 mg</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>
--	-------------------------------	-----------------------------	-------------------------------

Popolazione Intent-to-Treat (ITT) (N)	409	409	407
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (valore medio)	8,0	8,0	8,2
Variazione dal basale alla settimana 56	-1,3	-1,6	-0,5
Differenza rispetto a sitagliptina [IC 95%]	-0,8 [-0,9, -0,6] <sup>a</sup>	-1,1 [-1,2, -0,9] <sup>a</sup>	-
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	69	78	36
<b>Glicemia a digiuno (FPG, mmol/l)</b>			
Basale (valore medio)	9,3	9,3	9,6
Variazione dal basale alla settimana 56	-2,1	-2,6	-1,1
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Basale (valore medio)	89,9	89,2	89,3
Variazione dal basale alla settimana 56	-4,3	-6,1	-1,9
Differenza rispetto a sitagliptina [IC 95%]	-2,3 [-3,1, -1,6] <sup>a</sup>	-4,2 [-4,9, -3,5] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (a 2 code) per la superiorità



**Figura 1** Variazione media di HbA<sub>1c</sub> (%) e peso corporeo (kg) dal basale alla settimana 56

SUSTAIN 3 – combinazione con metformina o metformina con sulfanilurea

In uno studio della durata di 56 settimane in aperto, 813 pazienti trattati con metformina in monoterapia (49%), metformina con sulfanilurea (45%) o altro (6%) sono stati randomizzati a Ozempic 1 mg o exenatide ER 2 mg una volta alla settimana.

**Tabella 4 SUSTAIN 3: risultati alla settimana 56**

	<b>Semaglutide 1 mg</b>	<b>Exenatide ER 2 mg</b>
Popolazione Intent-to-Treat (ITT) (N)	404	405
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Basale (valore medio)	8,4	8,3
Variazione dal basale alla settimana 56	-1,5	-0,9
Differenza rispetto a exenatide [IC 95%]	-0,6 [-0,8, -0,4] <sup>a</sup>	-
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	67	40
<b>Glicemia a digiuno (FPG, mmol/l)</b>		
Basale (valore medio)	10,6	10,4

Variazione dal basale alla settimana 56	-2,8	-2,0
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale (valore medio)	96,2	95,4
Variazione dal basale alla settimana 56	-5,6	-1,9
Differenza rispetto a exenatide [IC 95%]	-3,8 [-4,6, -3,0] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (a 2 code) per la superiorità

*SUSTAIN 4 – combinazione con 1-2 antidiabetici orali: metformina o metformina e sulfanilurea*

In uno studio della durata di 30 settimane in aperto con prodotto di confronto, 1.089 pazienti sono stati randomizzati a Ozempic 0,5 mg una volta alla settimana, Ozempic 1 mg una volta alla settimana o insulina glargine una volta al giorno in aggiunta a una terapia di base con metformina (48%) o metformina e sulfanilurea (51%).

**Tabella 5 SUSTAIN 4: risultati alla settimana 30**

	<b>Semaglutide 0,5 mg</b>	<b>Semaglutide 1 mg</b>	<b>Insulina glargine</b>
Popolazione Intent-to-Treat (ITT) (N)	362	360	360
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (valore medio)	8,1	8,2	8,1
Variazione dal basale alla settimana 30	-1,2	-1,6	-0,8
Differenza rispetto a insulina glargine [IC 95%]	-0,4 [-0,5, -0,2] <sup>a</sup>	-0,8 [-1,0, -0,7] <sup>a</sup>	-
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	57	73	38
<b>Glicemia a digiuno (FPG, mmol/l)</b>			
Basale (valore medio)	9,6	9,9	9,7
Variazione dal basale alla settimana 30	-2,0	-2,7	-2,1
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Basale (valore medio)	93,7	94,0	92,6
Variazione dal basale alla settimana 30	-3,5	-5,2	+1,2
Differenza rispetto a insulina glargine [IC 95%]	-4,6 [-5,3, -4,0] <sup>a</sup>	-6,34 [-7,0, -5,7] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (a 2 code) per la superiorità

*SUSTAIN 5 – combinazione con insulina basale*

In uno studio della durata di 30 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, 397 pazienti controllati in modo inadeguato con insulina basale con o senza metformina sono stati randomizzati a Ozempic 0,5 mg una volta alla settimana, Ozempic 1 mg una volta alla settimana o placebo.

**Tabella 6 SUSTAIN 5: risultati alla settimana 30**

	<b>Semaglutide 0,5 mg</b>	<b>Semaglutide 1 mg</b>	<b>Placebo</b>
Popolazione Intent-to-Treat (ITT) (N)	132	131	133
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (valore medio)	8,4	8,3	8,4
Variazione dal basale alla settimana 30	-1,4	-1,8	-0,1
Differenza rispetto al placebo [IC 95%]	-1,4 [-1,6, -1,1] <sup>a</sup>	-1,8 [-2,0, -1,5] <sup>a</sup>	-
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	61	79	11
<b>Glicemia a digiuno (FPG, mmol/l)</b>			
Basale (valore medio)	8,9	8,5	8,6
Variazione dal basale alla	-1,6	-2,4	-0,5

settimana 30			
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Basale (valore medio)	92,7	92,5	89,9
Variazione dal basale alla settimana 30	-3,7	-6,4	-1,4
Differenza rispetto al placebo [IC 95%]	-2,3 [-3,3, -1,3] <sup>a</sup>	-5,1 [-6,1, -4,0] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (a 2 code) per la superiorità

#### Combinazione con sulfanilurea in monoterapia

Nello studio SUSTAIN 6 (vedere sottoparagrafo Malattia cardiovascolare), 123 pazienti erano trattati con sulfanilurea in monoterapia al basale. L'HbA<sub>1c</sub> al basale era rispettivamente pari a 8,2%, 8,4% e 8,4% per Ozempic 0,5 mg, Ozempic 1 mg e placebo. Alla settimana 30, la variazione dell'HbA<sub>1c</sub> è risultata rispettivamente di -1,6%, -1,5% e 0,1% per Ozempic 0,5 mg, Ozempic 1 mg e placebo.

#### Combinazione con insulina premiscelata ± 1-2 antidiabetici orali

Nello studio SUSTAIN 6 (vedere sottoparagrafo Malattia cardiovascolare), 867 pazienti erano trattati con insulina premiscelata (con o senza antidiabetici orali) al basale. L'HbA<sub>1c</sub> al basale era rispettivamente pari a 8,8%, 8,9% e 8,9% per Ozempic 0,5 mg, Ozempic 1 mg e placebo. Alla settimana 30, la variazione dell'HbA<sub>1c</sub> è risultata rispettivamente di -1,3%, -1,8% e -0,4% per Ozempic 0,5 mg, Ozempic 1 mg e placebo.

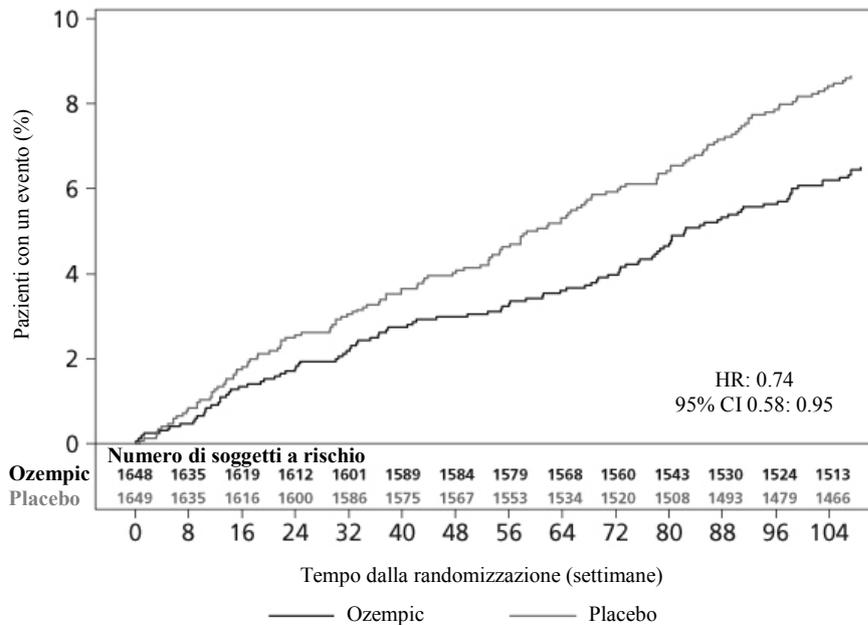
#### Malattia cardiovascolare

In uno studio della durata di 104 settimane in doppio cieco (SUSTAIN 6), 3.297 pazienti con diabete mellito tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare sono stati randomizzati a Ozempic 0,5 mg una volta alla settimana, Ozempic 1 mg una volta alla settimana o placebo corrispondente in aggiunta allo standard di cura e successivamente seguiti per 2 anni. In totale, il 98% dei pazienti ha completato lo studio e lo stato di sopravvivenza alla fine dello studio era noto per il 99,6% dei pazienti.

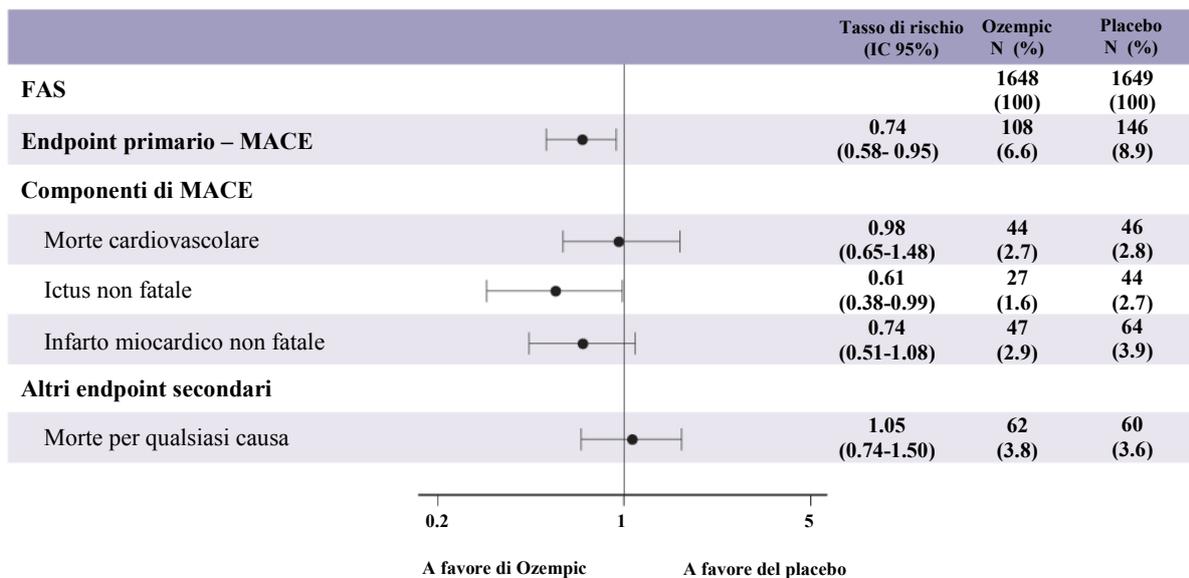
La popolazione dello studio era distribuita nel seguente modo per l'età: 1.598 pazienti (48,5%) ≥65 anni, 321 (9,7%) ≥75 anni e 20 (0,6%) ≥85 anni. 2.358 pazienti presentavano funzionalità renale normale o compromissione lieve della funzionalità renale, 832 presentavano compromissione moderata e 107 presentavano compromissione grave o compromissione renale in stadio terminale. Il 61% dei pazienti era di sesso maschile, l'età media era di 65 anni e il BMI medio era di 33 kg/m<sup>2</sup>. La durata media del diabete era di 13,9 anni.

L'endpoint primario era il tempo intercorso tra la randomizzazione fino alla comparsa del primo degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale.

Il numero totale di eventi per i componenti dell'endpoint primario dei MACE è stato 254, compresi 108 (6,6%) con semaglutide e 146 (8,9%) con il placebo. Vedere la figura 3 per i risultati degli endpoint cardiovascolari primari e secondari. Il trattamento con semaglutide ha determinato una riduzione del rischio del 26% per quanto riguarda l'esito composito primario di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. I numeri totali di eventi di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale sono stati rispettivamente 90, 111 e 71, inclusi rispettivamente 44 (2,7%), 47 (2,9%) e 27 (1,6%) con semaglutide (figura 3). La riduzione del rischio nell'esito composito primario è stata dovuta prevalentemente a una diminuzione del tasso di ictus non fatale (39%) e a una diminuzione di infarto miocardico non fatale (26%) (figura 2).



**Figura 2 Grafico di Kaplan-Meier del tempo intercorso fino alla prima comparsa dell'esito composito: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (SUSTAIN 6)**



**Figura 3 Rappresentazione grafica (forest plot) del tempo intercorso fino alla prima comparsa dell'esito composito, delle sue componenti e di tutte le cause di morte (SUSTAIN 6)**

Si sono verificati 158 nuovi episodi o peggioramento della nefropatia. Il tasso di rischio [IC 95%] per il tempo alla nefropatia (nuova insorgenza di macroalbuminuria persistente, raddoppiamento persistente della creatinina sierica, necessità di terapia sostitutiva renale continua e morte per malattia renale) è risultato pari a 0,64 [0,46; 0,88] guidato dalla nuova insorgenza di macroalbuminuria persistente.

Peso corporeo

Dopo un anno di trattamento, è stato ottenuto un calo ponderale di  $\geq 5\%$  e  $\geq 10\%$  per un numero maggiore di soggetti trattati con Ozempic 0,5 mg (46% e 13%) e 1 mg (52-62% e 21-24%) rispetto ai prodotti di confronto attivi sitagliptina (18% e 3%) ed exenatide ER (17% e 4%).

Si è osservata una riduzione significativa e prolungata del peso corporeo dal basale alla settimana 104 con Ozempic 0,5 mg e 1 mg rispetto a placebo 0,5 mg e 1 mg, in aggiunta allo standard di cura (rispettivamente -3,6 kg e -4,49 kg vs -0,7 kg e -0,5 kg) nello studio SUSTAIN 6.

#### Pressione arteriosa

Si sono osservate riduzioni significative della pressione arteriosa sistolica quando Ozempic 0,5 mg (3,5-5,1 mmHg) e 1 mg (5,4-7,3 mmHg) sono stati utilizzati in combinazione con antidiabetici orali o insulina basale. Per la pressione arteriosa diastolica non si sono osservate differenze significative tra semaglutide e i prodotti di confronto.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con semaglutide in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete tipo 2 (vedere paragrafo 4.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Rispetto al GLP-1 nativo, semaglutide ha un'emivita prolungata di circa 1 settimana, che lo rende idoneo alla somministrazione per via sottocutanea una volta alla settimana. Il meccanismo principale di protrazione è il legame dell'albumina, che determina una riduzione della clearance renale e la protezione dalla degradazione metabolica. Inoltre, semaglutide è stabilizzato contro la degradazione dovuta all'enzima DPP-4.

#### Assorbimento

La concentrazione massima è stata raggiunta da 1 a 3 giorni dopo la dose. L'esposizione allo steady state è stata raggiunta dopo 4-5 settimane di somministrazioni una volta alla settimana. Nei pazienti con diabete tipo 2, le concentrazioni medie allo steady state dopo la somministrazione sottocutanea di 0,5 mg e 1 mg di semaglutide sono state rispettivamente di circa 16 nmol/l e 30 nmol/l. L'esposizione a semaglutide è aumentata in modo proporzionale alla dose per le dosi di 0,5 mg e 1 mg. Si è ottenuta un'esposizione simile con la somministrazione sottocutanea di semaglutide nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. La biodisponibilità assoluta di semaglutide somministrato per via sottocutanea è stata dell'89%.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione medio di semaglutide dopo la somministrazione per via sottocutanea in pazienti con diabete tipo 2 è stato di circa 12,5 l. Semaglutide si è legato ampiamente all'albumina plasmatica (>99%).

#### Metabolismo/Biotrasformazione

Prima dell'escrezione, semaglutide viene ampiamente metabolizzato mediante la divisione proteolitica della base peptidica e la successiva beta-ossidazione della catena laterale degli acidi grassi. Si prevede che l'enzima endopeptidase neutra (NEP) sia coinvolto nel metabolismo di semaglutide.

#### Eliminazione

In uno studio con una dose singola per via sottocutanea di semaglutide radiomarcato, si è osservato che le vie di escrezione primarie del materiale correlato a semaglutide erano le urine e le feci; circa 2/3 del materiale correlato a semaglutide è stato escreto nelle urine e circa 1/3 nelle feci. Circa il 3% della dose è stato escreto come semaglutide intatto nelle urine. Nei pazienti con diabete tipo 2, la clearance di semaglutide è stata di circa 0,05 l/ora. Con un'emivita di eliminazione di circa 1 settimana, semaglutide sarà presente nella circolazione per circa 5 settimane dopo l'ultima dose.

#### Popolazione speciale

##### Anziani

L'età non ha mostrato di avere effetti sulla farmacocinetica di semaglutide sulla base dei dati degli studi di fase 3a condotti su pazienti di 20-86 anni di età.

### Sesso, razza e origine etnica

Il sesso, la razza (Bianco, Nero, Afroamericano, Asiatico) e l'origine etnica (Ispanico o Latino, non Ispanico o non Latino) non hanno mostrato di avere effetti sulla farmacocinetica di semaglutide.

### Peso corporeo

Il peso corporeo influisce sull'esposizione di semaglutide. Un peso corporeo maggiore determina un'esposizione minore; una differenza del 20% nel peso corporeo tra gli individui determinerà una differenza del 16% nell'esposizione. Dosi di semaglutide di 0,5 mg e 1 mg forniscono un'esposizione sistemica adeguata per un peso corporeo compreso tra 40 e 198 kg.

### Compromissione della funzionalità renale

La compromissione della funzionalità renale non ha influito sulla farmacocinetica di semaglutide in modo clinicamente rilevante. Questo è stato mostrato con una dose singola di 0,5 mg di semaglutide per pazienti con gradi diversi di compromissione della funzionalità renale (lieve, moderata, grave o pazienti dializzati) rispetto a soggetti con una funzionalità renale normale. Questo è stato mostrato anche per i soggetti con diabete tipo 2 e con compromissione della funzionalità renale in base ai dati degli studi di fase 3a, sebbene l'esperienza nei pazienti con malattia renale in stadio terminale fosse limitata.

### Compromissione della funzionalità epatica

La compromissione della funzionalità epatica non ha influito sull'esposizione di semaglutide. La farmacocinetica di semaglutide è stata valutata in pazienti con gradi diversi di compromissione della funzionalità epatica (lieve, moderata, grave) rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale in uno studio con una dose singola di 0,5 mg di semaglutide.

### Popolazione pediatrica

Semaglutide non è stato studiato nei pazienti pediatrici.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

I tumori benigni delle cellule C tiroidee osservati nei roditori sono un effetto di classe degli agonisti del recettore del GLP-1. Negli studi di carcinogenicità a 2 anni condotti su ratti e topi, semaglutide ha causato tumori benigni delle cellule C tiroidee a esposizioni clinicamente rilevanti. Non si sono osservati altri tumori correlati al trattamento. I tumori delle cellule C dei roditori sono causati da un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili. La rilevanza per gli esseri umani è considerata bassa, ma non può essere completamente esclusa.

Negli studi di fertilità condotti sui ratti, semaglutide non ha alterato le prestazioni di accoppiamento o la fertilità maschile. Nelle femmine di ratto, si sono osservati un aumento della durata dell'estro e una lieve riduzione dei corpi lutei (ovulazioni) a dosi associate a un calo ponderale della madre.

Negli studi di sviluppo embrio-fetale condotti sui ratti, semaglutide ha causato embriotossicità al di sotto di esposizioni clinicamente rilevanti. Semaglutide ha causato riduzioni marcate del peso corporeo della madre e riduzioni della sopravvivenza e della crescita embrionali. Nei feti, si sono osservate importanti malformazioni scheletriche e viscerali, compresi effetti sulle ossa lunghe, le coste, le vertebre, la coda, i vasi sanguigni e i ventricoli cerebrali. Le valutazioni meccanicistiche hanno indicato che l'embriotossicità comportava una compromissione, mediata dal recettore del GLP-1, dell'apporto di nutrienti all'embrione attraverso il sacco vitellino dei ratti. In considerazione delle differenze di specie nell'anatomia e nella funzione del sacco vitellino e in considerazione della mancanza di espressione del recettore del GLP-1 nel sacco vitellino di primati non umani, questo meccanismo è considerato di rilevanza improbabile per gli esseri umani. Tuttavia, un effetto diretto di semaglutide sul feto non può essere escluso.

Negli studi di tossicità dello sviluppo condotti in conigli e scimmie cynomolgus, si sono osservate una maggiore perdita di gravidanza e un'incidenza lievemente aumentata di anomalie fetali a esposizioni clinicamente rilevanti. I risultati sono compatibili con il calo ponderale marcato della madre, fino al 16%. Non è noto se questi effetti siano correlati a un minore consumo di cibo della madre come conseguenza diretta del GLP-1.

La crescita e lo sviluppo postnatale sono stati valutati in scimmie cynomolgus. I neonati erano lievemente più piccoli al momento del parto, ma si sono ripresi durante il periodo di allattamento.

Nei ratti giovani, semaglutide ha causato un ritardo della maturazione sessuale sia nei maschi che nelle femmine. Questi ritardi non hanno alterato la fertilità o la capacità riproduttiva dei due sessi o la capacità delle femmine di mantenere la gravidanza.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Fosfato disodico diidrato  
Propilenglicole  
Fenolo  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.  
Periodo di validità in uso: 6 settimane.

Dopo il primo utilizzo: conservare a temperatura inferiore a 30°C o conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare Ozempic e non usare Ozempic se è stato congelato. Quando la penna non è in uso, conservarla con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce.

Rimuovere sempre l'ago per iniezione dopo ogni iniezione e conservare la penna senza l'ago inserito. Questo può prevenire ostruzioni degli aghi, contaminazioni, infezioni, perdite di soluzione e dosaggi errati.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Prima del primo utilizzo: conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Conservare lontano dagli elementi refrigeranti.

Non congelare Ozempic e non usare Ozempic se è stato congelato.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

Conservare il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cartuccia di vetro (vetro tipo I) da 1,5 ml chiusa a un'estremità con uno stantuffo di gomma (clorobutile) e all'altra estremità con una capsula di chiusura in alluminio con una placca laminata di

gomma (bromobutile/polisoprene). La cartuccia è assemblata in una penna preriempita multidose monouso realizzata in polipropilene, polioossimetilene, policarbonato e acrilonitrile butadiene stirene.

Ogni penna contiene 1,5 ml di soluzione ed è in grado di erogare dosi da 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg.

#### Confezione

1 penna preriempita e 6 aghi monouso NovoFine Plus

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Si deve raccomandare al paziente di eliminare l'ago per iniezione dopo ogni iniezione e di conservare la penna senza ago per iniezione inserito. Questo può prevenire ostruzioni degli aghi, contaminazioni, infezioni, perdite di soluzione e dosaggi errati. Gli aghi e gli altri rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La penna è per l'uso di una sola persona.

Ozempic non deve essere usato se non appare limpido e incolore o quasi incolore.

Ozempic non deve essere usato se è stato congelato.

Ozempic può essere somministrato con aghi lunghi fino a 8 mm. La penna è progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist. Gli aghi NovoFine Plus sono inclusi nella confezione.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1251/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Novo Nordisk A/S  
Hallas Alle  
DK-4400 Kalundborg  
Denmark

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S  
Novo Alle  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per l'invio dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 quater, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicate sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare il primo rapporto periodico di aggiornamento per la sicurezza per questo medicinale entro sei mesi dalla seguente autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP.

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ozempic 1,34 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita semaglutide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 ml contiene 1,34 mg di semaglutide. Una penna preriempita contiene 2 mg di semaglutide.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Fosfato disodico diidrato, propilenglicole, fenolo, acido cloridrico/idrossido di sodio (per aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione iniettabile

1 penna e 6 aghi monouso

La penna eroga dosi da 0,25 mg, 0,5 mg o 1 mg

### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

una volta alla settimana

Usare semaglutide una volta alla settimana

Annotare il giorno della settimana scelto per l'iniezione

Ho iniettato la mia dose settimanale nelle seguenti date

uso sottocutaneo

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non conservare la penna con un ago inserito.

Per l'uso di una sola persona.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Gettare la penna 6 settimane dopo il primo utilizzo.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Dopo il primo utilizzo della penna, conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non congelare.

Conservare il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1251/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ozempic 1,34 mg/ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Ozempic 1,34 mg/ml soluzione iniettabile  
semaglutide  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

una volta alla settimana

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,5 ml

**6. ALTRO**

Novo Nordisk A/S

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ozempic 1,34 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita  
semaglutide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Ozempic e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ozempic
3. Come usare Ozempic
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ozempic
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Ozempic e a cosa serve**

Ozempic contiene il principio attivo semaglutide che aiuta l'organismo a ridurre il suo livello di zucchero nel sangue solo quando è troppo elevato e può aiutare a prevenire malattie cardiache.

Ozempic è usato:

- se la dieta e l'esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico e non si possa usare metformina (un altro medicinale per il diabete) oppure
- con altri medicinali per il diabete, quando questi non sono sufficienti a controllare il suo livello di zucchero nel sangue. Questi altri medicinali possono includere: antidiabetici orali (come metformina, tiazolidinedioni, sulfaniluree) e/o insulina.

È importante che lei continui la dieta e il programma di esercizio fisico raccomandati dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Ozempic**

##### **Non usi Ozempic:**

- se è allergico a semaglutide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Questo medicinale non è un'insulina e non deve essere usato se:

- ha il diabete tipo 1, una condizione in cui il suo corpo non produce insulina

- sviluppa chetoacidosi diabetica, una complicazione del diabete che comporta un alto valore di zucchero nel sangue, difficoltà respiratorie, confusione, sete eccessiva, un odore dolciastro dell'alito oppure un gusto dolce o metallico in bocca.

#### Effetti sull'apparato digerente

Durante il trattamento con questo medicinale, può avere nausea, vomito o diarrea. Questi effetti indesiderati possono causare disidratazione (perdita di liquidi). È importante che beva molti liquidi per prevenire la disidratazione. Questo è particolarmente importante se ha problemi ai reni. Contatti il medico se ha dubbi o domande.

#### Dolore allo stomaco grave e persistente che può essere dovuto a pancreatite acuta

Se ha un dolore grave e persistente nella regione dello stomaco, si rivolga immediatamente a un medico perché può essere un segno di pancreatite acuta (infiammazione del pancreas).

#### Ipoglicemia

La combinazione di una sulfanilurea o di un'insulina con questo medicinale può aumentare il rischio di avere bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Vedere paragrafo 4 per i segnali premonitori di bassi livelli di zucchero nel sangue. Il medico può chiederle di esaminare i suoi livelli di zucchero nel sangue. Questo aiuterà il medico a decidere se la dose di sulfanilurea o insulina deve essere cambiata per ridurre il rischio di bassi livelli di zucchero nel sangue.

#### Malattia oculare diabetica (retinopatia)

Se ha avuto malattia oculare diabetica e sta usando insulina, questo medicinale può portare a un peggioramento della vista, e questo può richiedere un trattamento. Informi il medico se soffre di malattia oculare diabetica o se manifesta problemi agli occhi, durante il trattamento con questo medicinale.

#### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non è raccomandato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché l'efficacia e la sicurezza non è stata stabilita in questo gruppo di età.

#### **Altri medicinali e Ozempic**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi medicinali a base di erbe o altri medicinali acquistati senza prescrizione.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando medicinali che contengono:

- Warfarin o altri medicinali simili assunti per bocca per ridurre la coagulazione del sangue (anti-coagulanti orali). Sono necessari frequenti esami del sangue per determinare la capacità del sangue di coagulare.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza perché non è noto se possa recare danno al bambino prima della nascita. Si raccomanda pertanto di usare un metodo contraccettivo mentre si usa questo medicinale. Se desidera iniziare una gravidanza, deve smettere di usare questo medicinale almeno due mesi prima. Se inizia una gravidanza mentre sta usando questo medicinale, si rivolga immediatamente al medico perché il suo trattamento dovrà essere cambiato.

Non usi questo medicinale se sta allattando al seno perché non è noto se Ozempic passi nel latte materno.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Se usa questo medicinale in combinazione con una sulfanilurea o un'insulina, possono instaurarsi bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) che possono ridurre la sua capacità di concentrarsi.

Eviti di guidare o utilizzare macchinari se manifesta segni di bassi livelli di zucchero nel sangue. Vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni” per informazioni sull’aumento del rischio di bassi livelli di zucchero nel sangue e paragrafo 4 per i segni premonitori dei bassi livelli di zucchero nel sangue. Consulti il medico per ulteriori informazioni.

### **Contenuto di sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

## **3. Come usare Ozempic**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l’infermiere.

### **Quanto medicinale usare**

- La dose iniziale è 0,25 mg una volta alla settimana per quattro settimane.
- Dopo quattro settimane, il medico aumenterà la dose a 0,5 mg una volta alla settimana.
- Il medico può aumentare la dose a 1 mg una volta alla settimana, se il suo livello di zucchero nel sangue non è controllato sufficientemente bene con una dose da 0,5 mg una volta alla settimana.

Non cambi la dose a meno che non glielo dica il medico.

### **Come viene somministrato Ozempic**

Ozempic viene somministrato con un’iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Non iniettarlo in una vena o in un muscolo.

- I punti migliori per praticare l’iniezione sono la parte anteriore delle cosce, l’addome (pancia) o la parte superiore del braccio.
- Prima di usare la penna per la prima volta, il medico o l’infermiere le mostreranno come si fa. Istruzioni dettagliate per l’uso sono riportate sul retro di questo foglio.

### **Quando usare Ozempic**

- Deve usare questo medicinale una volta alla settimana, se possibile nello stesso giorno ogni settimana.
- Può farsi l’iniezione in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

Per aiutarsi a ricordare di iniettare questo medicinale solo una volta alla settimana, si consiglia di annotare sulla scatola il giorno della settimana scelto (per es. mercoledì) e di scrivere la data sulla scatola ogni volta che si inietta Ozempic.

Se necessario è possibile cambiare il giorno dell’iniezione settimanale di questo medicinale purché siano trascorsi almeno 3 giorni dall’ultima iniezione del medicinale. Una volta scelto un nuovo giorno per la somministrazione, continui con la somministrazione una volta alla settimana.

### **Se usa più Ozempic di quanto deve**

Se usa più Ozempic di quanto deve, informi immediatamente il medico. può sviluppare effetti indesiderati come la nausea.

### **Se dimentica di usare Ozempic**

Se dimentica di iniettare una dose e:

- sono trascorsi 5 giorni o meno da quando avrebbe dovuto usare Ozempic, lo inietti appena se ne ricorda. Quindi inietti la dose successiva come fa abitualmente nel giorno programmato.
- sono trascorsi più di 5 giorni da quando avrebbe dovuto usare Ozempic, ignori la dose saltata. Quindi inietti la dose successiva come fa abitualmente nel giorno programmato.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Ozempic**

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza averne parlato con il medico. Se interrompe il trattamento, i suoi livelli di zucchero nel sangue possono aumentare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Effetti indesiderati gravi**

**Comune:** interessa fino a 1 persona su 10

- complicazioni della malattia oculare diabetica (retinopatia) - deve informare il medico manifesta problemi agli occhi, come cambiamenti della visione, durante il trattamento con questo medicinale.

**Raro:** interessa fino a 1 persona su 1.000

- Reazioni allergiche gravi (reazioni anafilattiche). Si rivolga immediatamente a un medico e informi subito il medico se manifesta sintomi quali problemi respiratori, gonfiore del viso e della gola e battito cardiaco accelerato.

##### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comune:** interessa più di 1 persona su 10

- nausea (sensazione di malessere). Generalmente scompare col tempo
- diarrea. Generalmente scompare col tempo

**Comune:** interessa fino a 1 persona su 10

- vomito
- bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) quando questo medicinale è usato con un altro antidiabetico

I segni premonitori di bassi livelli di zucchero nel sangue possono verificarsi all'improvviso. Possono includere: sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, mal di testa, battito cardiaco accelerato, sensazione di malessere (nausea) o sensazione di avere molta fame, alterazioni della vista, sonnolenza o sensazione di debolezza, nervosismo, ansia o confusione, difficoltà di concentrazione o tremore. Il medico le dirà come trattare i bassi livelli di zucchero nel sangue e cosa fare se nota questi segni premonitori.

È più probabile che si sviluppino bassi livelli di zucchero nel sangue se prende anche una sulfanilurea o insulina. Prima che inizi ad usare questo medicinale, il medico può ridurre la dose di questi medicinali.

- difficoltà a digerire
- infiammazione dello stomaco (gastrite). I segni includono dolore allo stomaco, nausea e vomito
- reflusso o bruciore di stomaco. Chiamato anche malattia da reflusso gastroesofageo (GORD)
- dolore di stomaco
- gonfiore dello stomaco
- stipsi
- eruttamento
- calcoli biliari
- capogiro
- stanchezza
- calo ponderale
- diminuzione dell'appetito

- gas intestinali (flautolenza)
- aumento degli enzimi pancreatici (come lipasi e amilasi)

**Non comune:** interessa fino a 1 persona su 100

- cambiamento del gusto degli alimenti o delle bevande
- polso accelerato
- reazioni al sito di iniezione, come livido, dolore, irritazione, prurito ed eruzione cutanea.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Ozempic**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo 'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

### Prima dell'apertura:

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare lontano dagli elementi refrigeranti. Proteggere il medicinale dalla luce.

### Durante l'uso:

- Si può conservare la penna per 6 settimane a temperatura inferiore a 30°C o in frigorifero (2°C – 8°C), lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare Ozempic e non usarlo se è stato congelato.
- Quando non usa la penna, la conservi con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida e incolore o quasi incolore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Ozempic**

- Il principio attivo è semaglutide. Un ml di soluzione iniettabile contiene 1,34 mg di semaglutide. Una penna preriempita contiene 2 mg di semaglutide.
- Gli altri componenti sono: fosfato disodico diidrato, propilenglicole, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili, idrossido di sodio/acido cloridrico (per aggiustamento del pH).

### **Descrizione dell'aspetto di Ozempic e contenuto della confezione**

Ozempic è fornito come soluzione iniettabile limpida e incolore o quasi incolore, in una penna preriempita. Ogni penna contiene 1,5 ml di soluzione ed eroga dosi da 0,25 mg, 0,5 mg o 1 mg.

Ozempic 1,34 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita è disponibile nella seguente confezione:

- 1 penna e 6 aghi monouso NovoFine Plus

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

**Istruzioni per l'uso di Ozempic 1,34 mg/ml , soluzione iniettabile in penna preriempita**

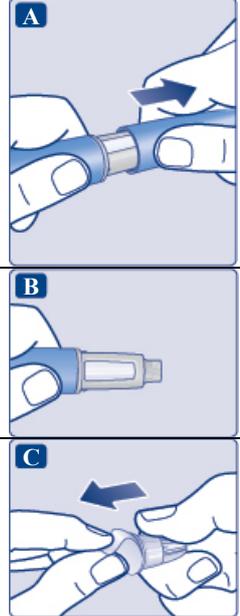
**Legga attentamente queste istruzioni** prima di usare la sua penna preriempita Ozempic.  
**Non usi la penna senza aver ricevuto un'istruzione** adeguata dal medico o dall'infermiere.  
 Inizi con il controllare la penna per **accertarsi che contenga Ozempic 1,34 mg/ml**, quindi guardi le illustrazioni che seguono per imparare a conoscere le diverse parti della penna e l'ago.  
**Se è non vedente o ha gravi problemi alla vista e non può leggere il contatore della dose, non usi questa penna senza aiuto.** Chieda aiuto a una persona che abbia una buona vista e sia addestrata all'uso della penna preriempita Ozempic.  
 La penna è una penna preriempita con dose selezionabile.  
 Contiene 2 mg di semaglutide. Può selezionare dosi da 0,25 mg, 0,5 mg o 1,0 mg. La penna è progettata per essere usata con aghi monouso NovoFine e NovoTwist lunghi fino a 8 mm.  
 Gli aghi NovoFine Plus sono inclusi nella confezione.

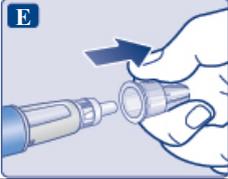
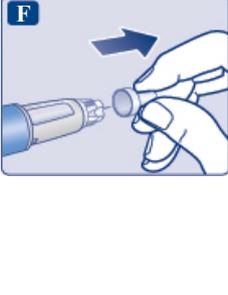
**Penna preriempita Ozempic e ago (esempio)**

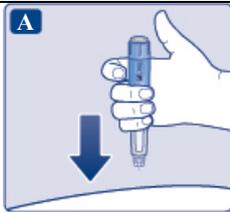
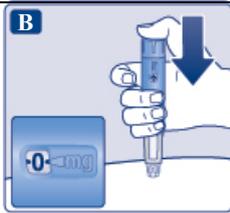


**1. Preparazione della penna con un nuovo ago**

- **Controlli il nome e l'etichetta colorata** sulla penna per essere sicuro che contenga Ozempic. Questo è particolarmente importante se lei usa più di un tipo di medicinale iniettabile. L'uso di un medicinale non corretto può nuocere gravemente alla salute.
- **Tolga il cappuccio dalla penna.**
- **Controlli che la soluzione nella penna sia limpida e incolore.** Guardi attraverso la finestra della penna. Se la soluzione appare opaca o colorata, non usi la penna.
- **Prenda un ago nuovo** e rimuova il sigillo protettivo. Se il sigillo protettivo è rotto, non usi l'ago perché la sterilità non è garantita.



<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Spinga l'ago dritto sulla penna. Lo ruoti finché non è fissato saldamente.</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sfli il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi per dopo.</b> Ne avrà bisogno dopo l'iniezione per rimuovere in sicurezza l'ago dalla penna.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sfli il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.</b> Se tenta di rimetterlo, può pungersi accidentalmente con l'ago.</li> </ul> <p>Una goccia di soluzione può comparire sulla punta dell'ago. Ciò è normale, ma deve comunque controllare il flusso se usa una penna nuova per la prima volta. Vedere il punto 2 "Controllo del flusso".</p> <p><b>Non agganci un nuovo ago</b> alla penna finché non è pronto a praticare l'iniezione.</p>	
<p><b>⚠ Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione.</b> Questo riduce il rischio di aghi ostruiti, contaminazioni, infezioni e dosi inaccurate.</p>	
<p><b>⚠ Non usi mai un ago curvato o danneggiato.</b></p>	
<p><b>2. Controllo del flusso</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prima della prima iniezione con una penna nuova, controlli il flusso.</b> Se la penna è già stata utilizzata, vada al punto 3 "Selezione della dose".</li> <li>• Ruoti il selettore della dose <b>fino a quando il contatore della dose non mostra il simbolo di controllo del flusso</b> (● —).</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto. <b>Prema e tenga premuto il pulsante d'iniezione</b> fino a quando il contatore della dose non si ripositiona sullo 0. Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose. Una goccia di soluzione dovrebbe fuoriuscire dalla punta dell'ago.</li> </ul>	
<p>Sulla punta dell'ago può rimanere una piccola goccia, ma non verrà iniettata. <b>Se non compare nessuna goccia</b>, ripeta il punto 2 "Controllo del flusso" fino a 6 volte. Se non compare ancora nessuna goccia, cambi l'ago e ripeta il punto 2 "Controllo del flusso" ancora una volta. <b>Se non compare ancora nessuna goccia</b>, getti la penna e ne usi una nuova.</p>	
<p><b>⚠ Si assicuri sempre che una goccia compaia</b> sulla punta dell'ago prima di usare una nuova penna per la prima volta. La presenza della goccia assicura il flusso della soluzione. Se non compare nessuna goccia, <b>non</b> verrà iniettato medicinale, anche se il contatore della dose può muoversi. <b>Questa situazione può essere indicativa di un ago ostruito o danneggiato.</b> Se non controlla il flusso prima della prima iniezione con ogni nuova penna, può non iniettarsi la dose prescritta e quindi non ottenere l'effetto desiderato di Ozempic.</p>	
<p><b>3. Selezione della dose</b></p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ruoti il selettore della dose fino a quando il contatore della dose non mostra la dose prescritta (0,25 mg, 0,5 mg o 1,0 mg).</b> Se seleziona una dose sbagliata, può correggerla ruotando avanti o indietro il selettore della dose.</li> </ul>	 <p><b>A</b></p> <p>Esempio 0.25 mg selezionati</p>
<p>Il selettore della dose cambia la dose. Solo il contatore della dose e l'indicatore della dose mostrano quanti mg sono stati selezionati per ogni dose. Il selettore della dose emette uno scatto diverso se ruotato in avanti, indietro o se supera il numero di mg residui. Non conti gli scatti della penna.</p>	
<p><b>⚠ Prima di iniettare questo medicinale, usi sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per vedere quanti mg sono stati selezionati.</b> Non conti gli scatti della penna. La dose selezionata nel contatore della dose deve allinearsi con precisione con l'indicatore della dose per assicurare che venga erogata una dose corretta.</p>	
<p><b>Quanta soluzione è rimasta</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Per vedere quanta soluzione è rimasta, usi il contatore della dose: Ruoti il selettore della dose fino a quando il contatore della dose non si ferma.</b> Se mostra 1.0, nella penna sono rimasti <b>almeno 1,0 mg</b>. Se il <b>contatore della dose si ferma prima di 1,0 mg</b>, vuol dire che non è rimasta una quantità di soluzione sufficiente per una dose intera da 1,0 mg.</li> </ul>	 <p><b>A</b></p> <p>Esempio Contatore della dose fermato: 0.5 mg rimasti</p>
<p><b>⚠</b> Se nella penna non è rimasta una quantità di soluzione sufficiente per una dose intera, non la usi e usi invece una penna Ozempic nuova.</p>	
<p><b>4. Iniezione della dose</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inserisca l'ago nella pelle</b> come le ha mostrato il medico o l'infermiere.</li> <li>• <b>Si assicuri di vedere il contatore della dose.</b> Non lo copra con le dita, altrimenti l'iniezione può bloccarsi.</li> </ul>	 <p><b>A</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prema e tenga premuto il pulsante d'iniezione fino a quando il contatore della dose non mostra 0.</b> Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose. Può sentire o percepire uno scatto.</li> </ul>	 <p><b>B</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mantenga l'ago nella pelle</b> dopo che il contatore della dose si è riposizionato sullo 0 e <b>conti lentamente fino a 6.</b> Questo assicurerà la somministrazione della dose completa.</li> <li>• Se l'ago viene estratto prima, può notarsi un flusso di soluzione che fuoriesce dalla punta dell'ago. In tal caso, la dose completa non sarà erogata.</li> </ul>	 <p><b>C</b> Contare lentamente 1-2-3-4-5-6</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estragga l'ago dalla pelle.</b> Se compare del sangue nel sito di iniezione, eserciti una leggera pressione senza sfregare l'area.</li> </ul>	 <p><b>D</b></p>

Dopo l'iniezione, può vedere una goccia di soluzione sulla punta dell'ago. Questo fenomeno è normale e non influisce sulla dose appena somministrata.

**⚠** **Guardi sempre il contatore della dose per sapere quanti mg sta iniettando.** Tenga premuto il pulsante d'iniezione fino a quando il contatore della dose non mostra 0.

#### **Come identificare un ago ostruito o danneggiato**

- Se sul contatore della dose non compare uno 0 dopo aver premuto continuamente il pulsante d'iniezione, è possibile che si sia usato un ago ostruito o danneggiato.
- In questo caso **non** sarà stato somministrato nessun medicinale, anche se il contatore della dose si è spostato dalla dose originaria impostata.

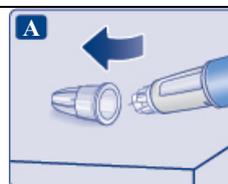
#### **Come gestire un ago ostruito**

Sostituisca l'ago come descritto al punto 5 "Dopo l'iniezione" e ripeta tutti i passaggi a partire dal punto 1 "Preparazione della penna con un nuovo ago". Si assicuri di selezionare l'intera dose necessaria.

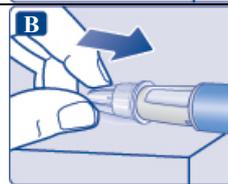
**Non tocchi mai il contatore della dose quando esegue l'iniezione,** altrimenti l'iniezione può bloccarsi.

### **5. Dopo l'iniezione**

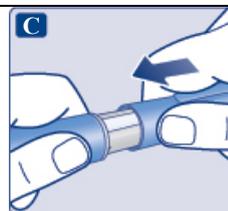
- **Inserisca la punta dell'ago nel cappuccio esterno dell'ago** appoggiato su una superficie piana, senza toccare l'ago o il cappuccio stesso.



- Quando l'ago è coperto, **prema completamente il cappuccio esterno con cautela.**
- **Sviti l'ago** e lo getti via con la dovuta cautela nel rispetto delle linee guida locali. Chieda al medico, all'infermiere o al farmacista informazioni sullo smaltimento degli oggetti appuntiti.



- **Rimetta il cappuccio della penna** sulla penna dopo ogni uso per proteggere la soluzione dalla luce.



**Getti sempre via l'ago dopo ogni iniezione** per assicurare iniezioni confortevoli e prevenire le ostruzioni degli aghi. Se l'ago è ostruito, **non** verrà iniettato **nessun** medicinale.

Quando la penna è vuota, la getti via **senza** l'ago inserito come da istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.

**⚠** **Non provi mai a rimettere il cappuccio interno dell'ago dopo averlo tolto.** Può ferirsi con l'ago.

**⚠** **Rimuova sempre l'ago dalla penna immediatamente dopo ogni iniezione.**

Questo riduce il rischio di aghi ostruiti, contaminazioni, infezioni, fuoriuscite di soluzione e dosi inaccurate.

#### **⚠ Altre informazioni importanti**

- Tenga sempre la penna e gli aghi **fuori dalla vista e dalla portata degli altri**, specialmente dei bambini.
- **Non condivida mai** la penna e gli aghi con altre persone.
- Chiunque assiste il paziente **deve fare molta attenzione quando maneggia gli aghi usati** per prevenire infezioni crociate e ferite da ago.

#### **Manutenzione della penna**

Tratti la penna con cura. Un uso disattento o errato può causare una somministrazione inaccurata. In tal caso, è possibile che non si ottenga l'effetto desiderato del medicinale.

- **Non inietti Ozempic se è stato congelato.** Se lo si inietta, è possibile che non si ottenga l'effetto desiderato del medicinale.

- **Non inietti Ozempic se è stato esposto alla luce solare diretta.** Se lo si inietta, è possibile che non si ottenga l'effetto desiderato del medicinale.
- **Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi.**
- **Non lavi, immerga in un liquido o lubrifici la penna.** Se necessario, la pulisca con un detergente delicato e un panno inumidito.
- **Non faccia cadere la penna** e non la faccia urtare contro superfici dure. Se la fa cadere o se sospetta un problema, colleghi un nuovo ago e verifichi il flusso della soluzione prima dell'iniezione.
- **Non cerchi di riempire nuovamente la penna.** Quando è vuota, deve essere gettata via.
- **Non cerchi di riparare** o smontare la penna.