

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ozempic 1,34 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține semaglutidă* 1,34 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 2 mg, în 1,5 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 studiului 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.

Doza de semaglutidă 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreținere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

Când Ozempic este adăugat la tratamentul existent cu metformin și/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin și/sau tiazolidindionă 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. Cu toate acestea, când se inițiază tratamentul cu Ozempic în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

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.

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

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

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.

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 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

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

Semaglutida nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutida nu este un substitut pentru insulină.

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 agoniștilor 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.

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 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

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, 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 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 3a, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (descrise pe larg la pct. 5.1). Frecvențele reacțiilor adverse 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 $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacțiile adverse raportate în studiile clinice controlate de fază 3a, inclusiv în studiul clinic privind consecințele cardiovasculare

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar				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 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 Distensie abdominală Constipație Dispepsie Gastrită Boală de reflux gastroesofagian Erucții Flatulență		
Tulburări hepatobiliare		Litiază biliară		
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.

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.

Reacții adverse gastrointestinale

Greața a apărut la 17,0% 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.

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 (3,0%), 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

reduc (1-2%) și, la sfârșitul studiului, niciun pacient nu a prezentat anticorpi neutralizanți anti-semaglutidă sau anticorpi anti-semaglutidă cu efect neutralizant endogen GLP-1.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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 și simptomele clinice ale 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 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 mai 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 plasmatice 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 plasmatice de insulină în condiții de repaus alimentar, comparativ cu placebo.

Secreție de glucagon

Semaglutida reduce concentrațiile plasmatice 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 plasmatice 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 lipoproteină 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 mai mari decât cele terapeutice (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 Ozempic 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 criteriu principal evaluarea rezultatelor cardiovasculare.

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

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.

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 Ozempic 0,5 mg sau Ozempic 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 [Î 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 [Î 95%]	-2,7 [-3,9; -1,6] ^a	-3,6 [-4,7; -2,4] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

SUSTAIN 2 – Administrare 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 Ozempic 0,5 mg o dată pe săptămână, Ozempic 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
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 [II 95%]	-2,3 [-3,1; -1,6] ^a	-4,2 [-4,9; -3,5] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

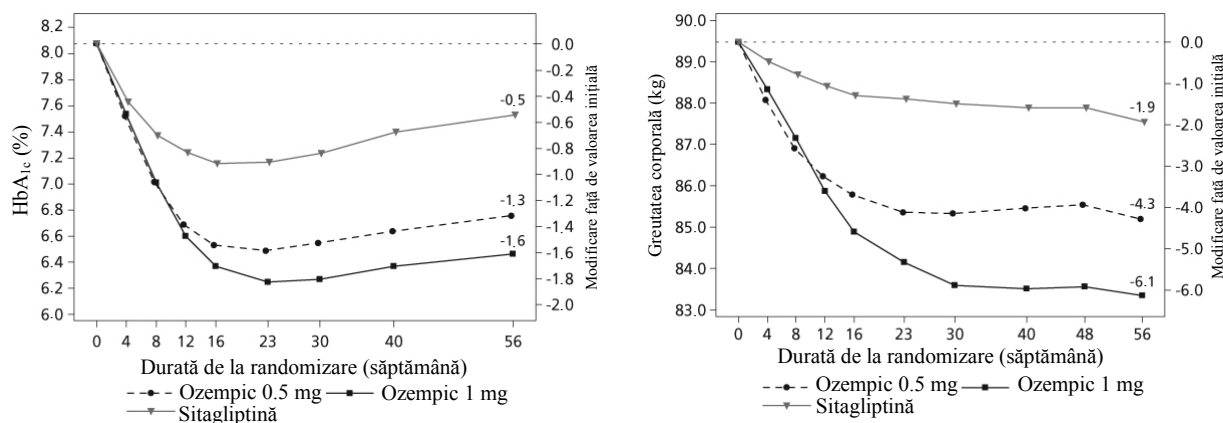


Figura 1 Modificare medie a HbA_{1c} (%) și a greutății corporale (kg) față de momentul inițial până la săptămâna 56

SUSTAIN 3 – Administrare 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 Ozempic 1 mg sau exenatidă cu eliberare prelungită (EP) 2 mg o dată pe săptămână.

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

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

SUSTAIN 4 – Administrare 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 Ozempic 0,5 mg o dată pe săptămână, Ozempic 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 5 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 [Î 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 [Î 95%]	-4,6 [-5,3; -4,0] ^a	-6,34 [-7,0; -5,7] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

SUSTAIN 5 – 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 Ozempic 0,5 mg sau Ozempic 1 mg o dată pe săptămână sau placebo.

Tabelul 6 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 [Î 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)			
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 [Î 95%]	-2,3 [-3,3; -1,3] ^a	-5,1 [-6,1; -4,0] ^a	-

^ap <0,0001 (bidimensională) pentru superioritate

Asocierea cu sulfoniluree utilizate în monoterapie

În studiul SUSTAIN 6 (vezi subsecțiunea Bolile 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 Ozempic 0,5 mg, Ozempic 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 Ozempic 0,5 mg, Ozempic 1 mg și, respectiv, placebo.

Asociere cu insulină premixată ± I-2 ADO

În studiul SUSTAIN 6 (vezi subsecțiunea Bolile 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 Ozempic 0,5 mg, Ozempic 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 Ozempic 0,5 mg, Ozempic 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 Ozempic 0,5 mg o dată pe săptămână, Ozempic 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 3 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 3). 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 2).

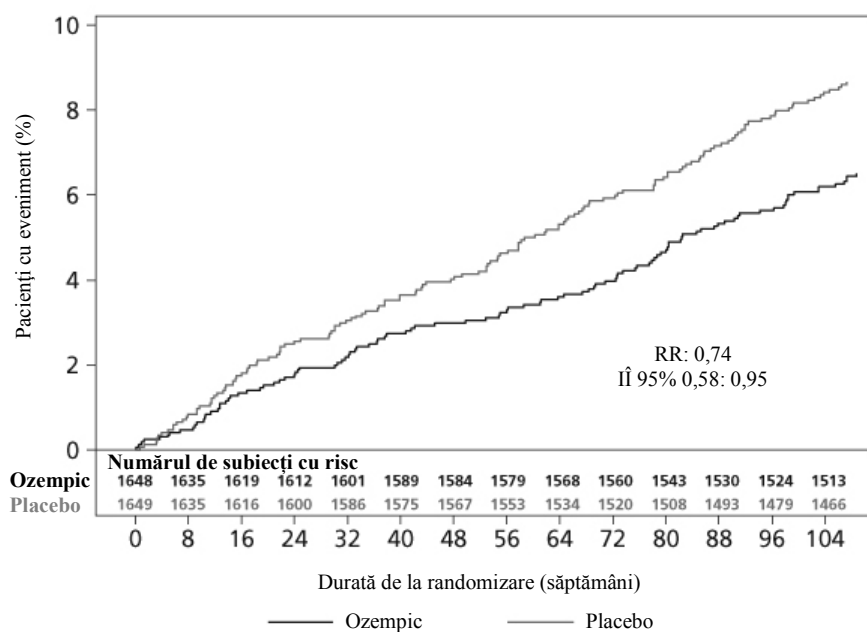


Figura 2 Diagrama Kaplan-Meier a timpului până la prima apariție a rezultatului criteriului de evaluare compus: deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal (SUSTAIN 6).

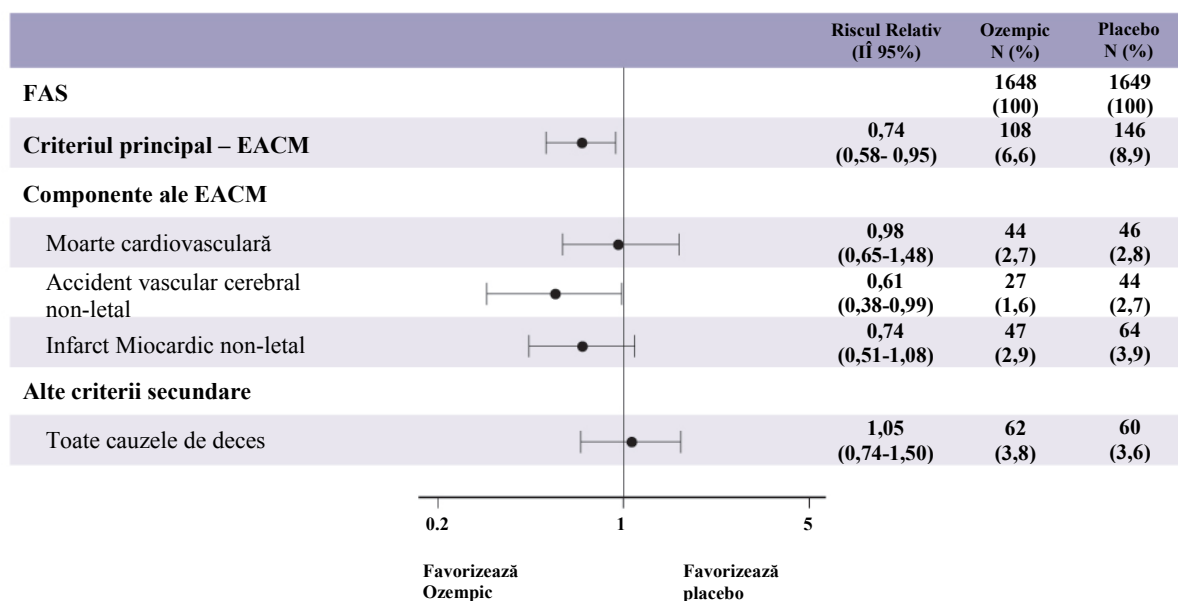


Figura 3: Diagrama Forest: analiza timpului până la prima apariție a rezultatului criteriului de evaluare compus, componentele acestuia și toate cauzele de deces (SUSTAIN 6)

Au existat 158 de evenimente de nefropatie nou instalată sau agravată. Raportul de risc [IÎ 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 Ozempic 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 SUSTAIN 6 a fost observată o reducere semnificativă și susținută a greutateii corporale de la momentul inițial și până în săptămâna 104 în grupurile de tratament cu Ozempic 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 Ozempic 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.

Copii și adolescenți

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

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. Expunerea la semaglutidă a crescut în mod proporțional cu doza, în cazul administrării de doze de 0,5 mg și 1 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%).

Metabolizare

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 cuprinsă între 40-198 kg.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă. 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.

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 greutatei 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
Propilen glicol
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

3 ani.
Perioada de valabilitate în cursul utilizării: 6 săptămâni.

După prima utilizare: A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (între 2°C și 8°C). A nu se congela Ozempic și a nu se utiliza Ozempic dacă a fost congelat. Atunci când nu este utilizat, a se păstra stiloul injector (pen-ul) acoperit cu capac, pentru a fi protejat de lumină.

După fiecare injectare, întotdeauna acul pentru injecție trebuie aruncat și stiloul injector trebuie păstrat fără ac atașat. Acest lucru poate preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea, scurgerea de soluție și administrarea de doze incorecte.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de prima utilizare: A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C). A se păstra la distanță de elementul de răcire.

A nu se congela Ozempic și a nu se utiliza Ozempic dacă a fost congelat.

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș din sticlă cu capacitatea de 1,5 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 în stilou injector (pen) preumplut, multidoză, de unică folosință, confecționat din polipropilenă, polioximetilen, policarbonat și acrilonitril-butadien-stiren.

Fiecare stilou injector (pen) conține 1,5 ml soluție, putând elibera doze de 0,25 mg, 0,5 mg și 1 mg.

Mărimea ambalajului

1 stilou injector (pen) preumplut și 6 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. Acele și alte materiale reziduale trebuie eliminate în conformitate cu reglementărilor locale.

Stiloul injector (pen) 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 cu o lungime de cel mult 8 mm. Stiloul injector (pen-ul) este conceput pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau NovoTwist. Acele NovoFine Plus sunt incluse în pachet.

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/1/17/1251/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ozempic 1,34 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml conține semaglutidă 1,34 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, propilen glicol, fenol, acid clorhidric/hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) și 6 ace de unică folosință

Stiloul injector (pen) eliberează doze de 0,25 mg, 0,5 mg sau 1 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

o dată pe săptămână

Utilizați semaglutidă o dată pe săptămână

Notați ziua în care alegeți să injectați

Mi-am injectat doza săptămânală la datele de mai jos

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu păstrați stiloul injector (pen-ul) cu un ac atașat.

A se utiliza de către o singură persoană.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Aruncați stiloul injector (pen-ul) după 6 săptămâni de la prima utilizare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

După prima utilizare a stiloului injector (pen-ului), a se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1251/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ozempic 1,34 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ozempic 1,34 mg/ml soluție injectabilă
semaglutidă
administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

o dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ozempic 1,34 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut semaglutidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ozempic și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ozempic
3. Cum să utilizați Ozempic
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ozempic
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ozempic și pentru ce se utilizează

Ozempic conține substanța activă semaglutidă. Aceasta ajută organismul la scăderea concentrației de zahăr din sânge, doar atunci când aceasta este prea mare, și poate ajuta la prevenirea bolilor cardiace.

Cum să utilizați Ozempic:

- în monoterapie - în cazul în care concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră nu poate fi controlată suficient numai prin dietă și exerciții fizice și nu puteți utiliza metformin (alt medicament antidiabetic) sau
- în asociere cu alte medicamente antidiabetice - atunci când acestea nu pot controla concentrațiile de zahăr din sânge. Aceste alte medicamente antidiabetice pot include: antidiabetice orale (cum ar fi metformin, tiazolidindione, sulfoniluree) sau insulină.

Este important să continuați cu planul de dietă și exerciții fizice așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ozempic

Nu utilizați Ozempic:

- dacă sunteți alergic la semaglutidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Acest medicament nu este o insulină și, de aceea, nu trebuie utilizat dacă:

- aveți diabet de tip 1 – o afecțiune în care organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină
- dezvoltați cetoacidoză diabetică – o complicație a diabetului zaharat, în care apar concentrație mare de zahăr în sânge, dificultăți la respirație, confuzie, sete excesivă, un miros dulce al respirației sau un gust dulce sau metalic în gură.

Efecte asupra sistemului digestiv

În timpul tratamentului cu acest medicament, puteți prezenta greață sau vărsături, sau puteți avea diaree. Aceste reacții adverse pot cauza deshidratare (pierdere de lichide). Este important să consumați o cantitate mare de lichide pentru a evita deshidratarea. Acest lucru este deosebit de important mai ales dacă aveți probleme cu rinichii. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Durerile abdominale severe și persistente ar putea fi cauzate de pancreatita acută

Dacă aveți dureri severe și persistente în regiunea stomacului – adresați-vă imediat unui medic, deoarece acestea ar putea reprezenta un semn al unei pancreatite acute (inflamare a pancreasului).

Hipoglicemie

Asocierea acestui medicament cu o sulfoniluree sau o insulină poate crește riscul de a obține concentrații scăzute de zahăr în sânge (hipoglicemie). Vă rugăm să citiți la pct. 4 informațiile despre semnele de avertizare în caz de reducere a concentrației de zahăr în sânge. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să vă testați concentrația de zahăr din sânge. Acest lucru îl va ajuta pe medicul dumneavoastră să hotărască dacă doza de sulfoniluree sau insulină trebuie modificată, pentru a reduce riscul de scădere a concentrației de zahăr din sânge.

Boala ochiului diabetic (retinopatie)

Dacă aveți boala ochiului diabetic și utilizați insulină, acest medicament poate duce la înrăutățirea vederii și aceasta poate necesita tratament. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți boala ochiului diabetic sau dacă aveți probleme cu ochii în timpul tratamentului cu acest medicament.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Ozempic împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau alte medicamente pe care le-ați achiziționat fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați medicamente care conțin următoarele:

- Warfarină sau alte medicamente similare, administrate pe cale orală pentru a reduce coagularea sângelui (anticoagulante orale). Este necesară testarea frecventă a sângelui pentru determinarea capacității sângelui de a se coagula.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă, sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu se cunoaște dacă poate afecta fătul. Prin urmare, se recomandă utilizarea unor metode de contracepție în timpul utilizării acestui medicament. Dacă doriți să rămâneți gravidă, trebuie să încetați să utilizați acest medicament cu cel puțin două luni înainte. Dacă rămâneți gravidă când utilizați acest medicament, discutați imediat cu medicul, deoarece tratamentul dumneavoastră va trebui schimbat.

Nu utilizați acest medicament dacă alăptați, deoarece nu este cunoscut dacă trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă utilizați acest medicament în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, poate să apară scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie), ceea ce vă poate reduce capacitatea de concentrare. Evitați conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor dacă aveți semne de hipoglicemie. Vezi pct. 2 „Atenționări și precauții” pentru informații referitoare la riscul crescut de scădere a concentrației de zahăr în sânge și pct. 4 pentru semne ale concentrației mici de zahăr în sânge. Pentru mai multe informații adresați-vă medicului dumneavoastră.

Conținutul de sodiu

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

3. Cum să utilizați Ozempic

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât se utilizează

- Doza inițială este de 0,25 mg, administrată o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni.
- După patru săptămâni, medicul dumneavoastră va crește doza la 0,5 mg, o dată pe săptămână.
- În cazul în care concentrația de zahăr din sânge nu este controlată corespunzător cu o doză de 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână, este posibil ca medicul dumneavoastră să crească doza la 1 mg, o dată pe săptămână.

Nu schimbați doza dacă medicul dumneavoastră nu v-a recomandat acest lucru.

Cum se administrează Ozempic

Ozempic se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată). Nu injectați medicamentul în venă sau în mușchi.

- Cele mai potrivite locuri de injecție sunt partea anterioară a coapselor, partea anterioară a abdomenului sau partea superioară a brațului.
- Înainte de prima utilizare a stiloului injector (pen-ului), medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum să-l folosiți.

Instrucțiunile detaliate cu privire la utilizare sunt menționate pe cealaltă parte a acestui prospect.

Când să utilizați Ozempic

- Trebuie să utilizați acest medicament o dată pe săptămână, în aceeași zi în fiecare săptămână, dacă este posibil.
- Vă puteți face injecția în orice moment al zilei - indiferent de orele de masă.

Pentru a vă ajuta să vă reamintiți să injectați acest medicament o singură dată pe săptămână, se recomandă să notați ziua din săptămână aleasă (de exemplu, miercuri) pe cutie și să scrieți data pe cutie de fiecare dată când vi l-ați injectat.

Dacă este necesar, puteți schimba ziua injecției săptămânale cu acest medicament, atât timp cât au trecut cel puțin 3 zile de la ultima injecție cu acesta. După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

Dacă utilizați mai mult Ozempic decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Ozempic decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți reacții adverse cum ar fi greață.

Dacă uitați să utilizați Ozempic

Dacă ați uitat să injectați o doză și:

- au trecut 5 zile sau mai puțin de când ar fi trebuit să utilizați Ozempic, administrați doza omisă de îndată ce vă amintiți. Injectați apoi doza următoare ca de obicei, în ziua programată.

- au trecut mai mult de 5 zile de când trebuia să utilizați Ozempic, săriți peste doza respectivă. Injectați apoi doza următoare ca de obicei, în ziua programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Ozempic

Nu încetați să utilizați acest medicament dacă nu ați discutat cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați medicamentul, concentrația de zahăr din sânge ar putea crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- complicații ale bolii ochiului diabetic (retinopatie) – adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu ochii, precum modificări ale vederii, pe parcursul tratamentului cu acest medicament.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Reacții alergice severe (reacții anafilactice). Trebuie să solicitați imediat ajutor medical și să informați imediat medicul dacă aveți simptome cum sunt probleme la respirație, umflare a feței și gâtului și bătăi rapide ale inimii.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- greață – de obicei, aceasta dispare cu timpul
- diaree – de obicei, aceasta dispare cu timpul

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- vărsături
- scădere a concentrației zahărului din sânge (hipoglicemie), atunci când acest medicament este utilizat împreună cu un alt medicament antidiabetic

Semnele de avertizare a unei concentrații mici de zahăr în sânge pot apărea brusc. Acestea pot include: transpirații reci, piele palidă și rece, dureri de cap, accelerare a bătăilor inimii, greață sau senzație intensă de foame, tulburări de vedere, somnolență sau slăbiciune, nervozitate, anxietate sau senzație de confuzie, dificultăți de concentrare, tremor.

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați scăderea concentrației de zahăr din sânge și ce trebuie să faceți dacă observați aceste semne de avertizare.

Scăderea concentrației de zahăr din sânge este mai probabil să apară dacă luați concomitent o sulfoniluree sau insulină. Medicul dumneavoastră poate scădea doza acestor medicamente, înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- indigestie
- stomac inflammat („gastrită”) - semnele includ dureri de stomac, greață sau vărsături
- reflux sau arsuri la stomac – denumită și „boală de reflux gastroesofagian” (BRGE)
- dureri de stomac
- balonare a stomacului
- constipație
- eructații

- calculi în vezica biliară
- amețeli
- epuizare
- scădere în greutate
- scădere a poftei de mâncare
- gaze (flatulență)
- creștere a valorilor din sânge ale enzimelor pancreatice (cum sunt lipaza și amilaza)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- perceperea unui gust diferit al alimentelor sau băuturilor
- puls rapid
- reacții la nivelul locului de injectare – cum ar fi vânătăi, dureri, iritație, mâncărime și erupție pe piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ozempic

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen) și pe cutie, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de deschidere:

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra la distanță de elementul de răcire. A se proteja de lumină.

În timpul utilizării:

- Puteți păstra stiloul injector (pen-ul) timp de 6 săptămâni la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C – 8°C), la distanță de elementul de răcire. Nu congelați Ozempic și nu utilizați dacă a fost congelat.
- Când nu utilizați stiloul injector (pen-ul), păstrați-l acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ozempic

- Substanța activă este semaglutidă. Un ml soluție injectabilă conține semaglutidă 1,34 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă 2 mg.
- Celelalte componente sunt: fosfat disodic dihidrat, propilen glicol, fenol, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu/acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Ozempic și conținutul ambalajului

Ozempic este o soluție injectabilă limpede și incoloră sau aproape incoloră, în stilou injector (pen) preumplut. Fiecare stilou injector (pen) conține 1,5 ml soluție, eliberând doze de 0,25 mg, 0,5 mg sau 1 mg.

Ozempic 1,34 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut este disponibil în următoarele mărimi de ambalaje:

- 1 stilou injector (pen) și 6 ace de unică folosință NovoFine Plus

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

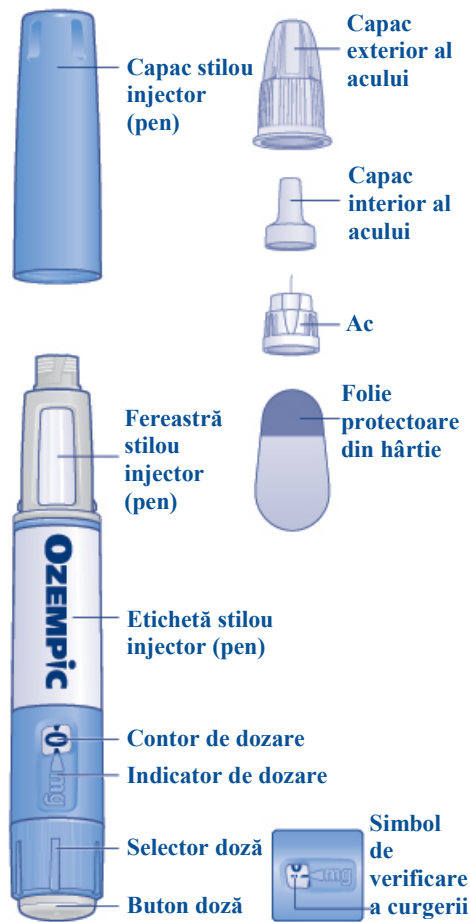
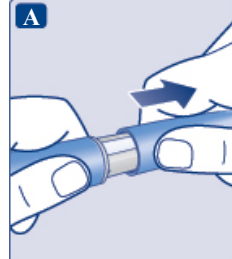


DK-2880 Bagsværd

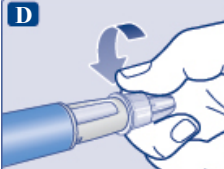
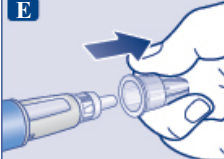
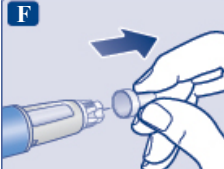


Danemarca

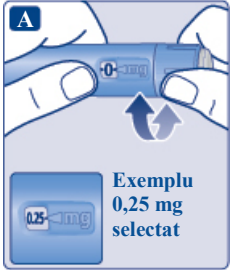
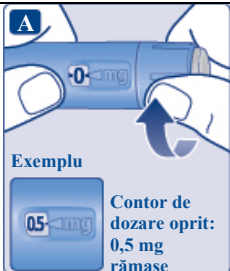
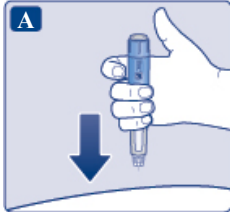
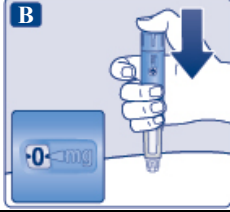
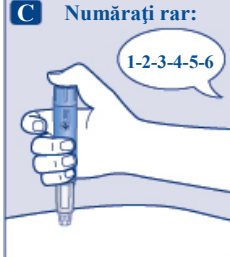
Acest prospect a fost revizuit în

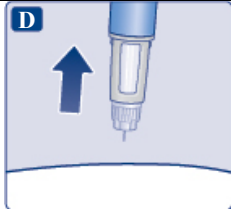
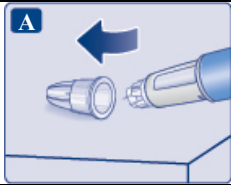
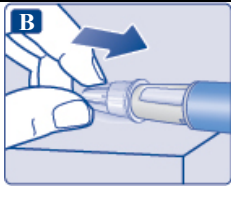
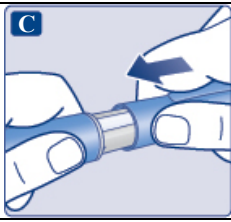
Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de utilizare a Ozempic 1,34 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut	
<p>Citiți aceste instrucțiuni cu atenție înainte de a utiliza stiloul injector (pen) preumplut Ozempic.</p> <p>Nu utilizați stiloul injector (pen) dacă nu ați fost instruit corespunzător de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală.</p> <p>Începeți prin a verifica stiloul injector (pen) pentru a vă asigura că acesta conține Ozempic 1,34 mg/ml, apoi urmăriți imaginile de mai jos pentru a vă familiariza cu diferitele componente ale stiloului injector (pen) și cu acul.</p> <p>Dacă sunteți nevăzător sau aveți probleme de vedere și nu puteți citi contorul de dozare al stiloului injector (pen), nu utilizați acest stilou injector (pen) fără asistență. Solicitați asistență unei persoane cu vederea bună și care este instruită în utilizarea stiloului injector (pen) Ozempic.</p> <p>Stiloul injector (pen) este un stilou injector preumplut, cu posibilitate de selectare a dozei. Acesta conține 2 mg de semaglutidă și puteți selecta doze de 0,25 mg, 0,5 mg sau 1,0 mg. Stiloul dumneavoastră injector (pen) este realizat pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință NovoFine și NovoTwist, cu o lungime de până la 8 mm.</p> <p>Acele NovoFine Plus sunt incluse în pachet.</p>	<p>Stilou injector (pen) preumplut și ac (exemplu)</p> 
<p>1. Pregătiți stiloul injector (pen) cu un ac nou.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Verificați numele și culoarea etichetei stiloului injector pentru a vă asigura că acesta conține Ozempic. Acest aspect este important în special în cazul în care luați mai multe tipuri de medicamente injectabile. Utilizarea unui medicament greșit poate face mult rău sănătății dumneavoastră. • Scoateți capacul stiloului injector (pen-ului). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Verificați dacă soluția din stiloul injector (pen) este limpede și incoloră. Priviți prin fereastra stiloului injector (pen). Dacă soluția are aspect opalescent sau colorat, nu folosiți stiloul injector (pen). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Luați un ac nou și rupeți folia protectoare din hârtie. Dacă folia protectoare din hârtie este ruptă, nu utilizați acul, deoarece nu este garantată sterilitatea. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Împingeți acul direct pe stiloul injector (pen). Rotiți acul până când acesta este bine fixat. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Scoateți capacul exterior al acului și păstrați-l pentru mai târziu. Veți avea nevoie de acest capac după injectare, pentru a scoate în siguranță acul din stiloul injector (pen). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Scoateți prin tragere capacul interior al acului și aruncați-l. Dacă încercați să îl puneți la loc, există riscul de a vă înțeapa în mod accidental cu acul. <p>Este posibil ca o picătură de soluție să apară la vârful acului. Acest lucru este normal, însă este în continuare necesar să verificați curgerea, dacă utilizați un stilou injector (pen) pentru prima dată. Vezi pasul 2 „Verificați curgerea”.</p> <p>Nu atașați un ac nou la stiloul injector (pen) decât atunci când sunteți pregătit pentru administrarea injecției.</p>	
<p>⚠ Utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injectare. Acest lucru reduce riscul înfundării acelor, contaminării, infecției și administrării de doze incorecte.</p>	
<p>⚠ Nu folosiți niciodată un ac îndoit sau deteriorat.</p>	
<p>2. Verificați curgerea</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Înainte de utilizarea fiecărui stilou injector (pen) nou, verificați curgerea. Dacă utilizați deja stiloul injector, treceți la pasul 3, „Selectarea dozei”. • Răsuciți selectorul dozei până când contorul de dozare arată simbolul de verificare a curgerii (••➔). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Țineți stiloul injector (pen-ul) cu acul îndreptat în sus. Apăsăți și mențineți apăsat butonul de dozare până când contorul de dozare revine la valoarea 0. Cifra 0 trebuie să fie aliniată cu indicatorul de dozare. Ar trebui ca o picătură de soluție să apară la vârful acului. 	
<p>O picătură mică poate rămâne în vârful acului, însă nu se va realiza injectarea acesteia. Dacă nu apare nicio picătură, repetați pasul 2 „Verificați curgerea” de maxim 6 ori. Dacă tot nu apare nicio picătură, înlocuiți acul și repetați pasul 2 „Verificați curgerea” încă o dată. Dacă încă nu apare nicio picătură, aruncați la deșeuri stiloul injector (pen) și folosiți unul nou.</p>	
<p>⚠ Întotdeauna trebuie să vă asigurați că apare o picătură la vârful acului înainte de a utiliza un stilou injector (pen) pentru prima dată. În acest fel vă asigurați că soluția curge. Dacă nu apare nicio picătură, nu veți injecta nicio cantitate de medicament, chiar dacă este posibilă deplasarea contorului de dozare. Acest fenomen poate indica un ac blocat sau deteriorat. Dacă nu verificați curgerea înainte de prima injecție cu fiecare stilou injector (pen) nou, este posibil să nu obțineți doza prescrisă și efectul dorit al Ozempic.</p>	

3. Selectarea dozei	
<ul style="list-style-type: none"> Răsuciți selectorul dozei până când contorul dozei indică doza prescrisă (0,25 mg, 0,5 mg sau 1,0 mg). Dacă selectați o doză greșită, puteți roti selectorul de dozare înainte sau înapoi pentru a selecta doza corectă. 	
<p>Selectorul de dozare schimbă doza. Numai contorul de dozare și indicatorul de dozare vor arăta câte mg selectați per doză.</p> <p>Selectorul de dozare emite clicurile diferite când este rotit înainte, înapoi sau dincolo de numărul de mg rămase. Nu numărați clicurile emise de stiloul injector (pen).</p>	
<p>⚠ Urmăriți întotdeauna contorul de dozare și indicatorul de dozare pentru a vedea câte mg ați selectat, înainte de a injecta medicamentul.</p> <p>Nu numărați clicurile emise de stiloul injector (pen).</p> <p>Pentru a vă asigura că administrați doza corectă, doza selectată din contorul de dozare trebuie să se alinieze exact cu indicatorul dozei.</p>	
Care este cantitatea de soluție rămasă	
<ul style="list-style-type: none"> Pentru a vedea cantitatea de soluție rămasă, utilizați contorul de dozare: Răsuciți selectorul dozei până când contorul de dozare se oprește. Dacă acesta indică valoarea 1.0, cel puțin 1,0 mg există în stiloul injector (pen). Dacă contorul de dozare se oprește înainte de 1,0 mg, înseamnă că nu a mai rămas suficientă soluție pentru o doză completă de 1,0 mg. 	
<p>⚠ Dacă nu există suficientă soluție rămasă în stiloul injector (pen) pentru o doză completă, nu îl utilizați. Utilizați un nou stilou injector (pen) cu Ozempic.</p>	
4. Efectuarea injecției	
<ul style="list-style-type: none"> Introduceți acul în piele așa cum v-a fost arătat de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală. Asigurați-vă că puteți vedea contorul de dozare. Nu acoperiți contorul de dozare cu degetele. Acest lucru poate duce la întreruperea injecției. 	
<ul style="list-style-type: none"> Apăsați și mențineți apăsat butonul de dozare până când contorul de dozare revine la valoarea 0. Cifra 0 trebuie să fie aliniată cu indicatorul de dozare. Apoi este posibil să auziți sau să simțiți un clic. 	
<ul style="list-style-type: none"> Mențineți acul în piele după ce contorul de dozare a revenit la valoarea 0 și numărați rar până la 6. Astfel vă asigurați că administrați doza completă. Dacă acul este scos mai devreme, este posibil să vedeți un flux de soluție care iese din vârful acului. În acest caz, nu se va administra întreaga doză. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Scoateți acul din piele. Dacă apare sânge la locul de injectare, apăsați ușor. Nu frecați zona respectivă. 	
<p>Este posibil să vedeți o picătură de soluție la vârful acului după injectare. Acest lucru este normal și nu influențează doza.</p>	
<p>⚠ Uitați-vă întotdeauna la contorul de dozare pentru a ști câte mg injectați. Apăsați butonul de dozare până când contorul de dozare indică valoarea 0.</p> <p>Cum se poate identifica un ac blocat sau deteriorat</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dacă valoarea 0 nu apare pe contorul de dozare după apăsarea continuă a butonului de dozare, este posibil ca acul pe care l-ați utilizat să fie blocat sau deteriorat. – În acest caz, nu ați administrat nicio cantitate de medicament – chiar dacă contorul de dozare s-a deplasat de la doza inițială pe care ați setat-o. <p>Cum se manevrează un ac blocat</p> <p>Schimbați acul așa cum este descris la pct. 5 „După injectare” și repetați toți pașii începând cu pasul 1 „Pregătiți stiloul injector (pen) cu un ac nou”. Asigurați-vă că selectați întreaga doză de care aveți nevoie.</p> <p>Nu atingeți niciodată contorul de dozare pe parcursul injectării. Acest lucru poate duce la întreruperea injectării.</p>	
<p>5. După injectare</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Direcționați vârful acului în capacul exterior al acului pe o suprafață plană, fără să atingeți acul sau capacul exterior al acului. 	
<ul style="list-style-type: none"> • După ce acul este acoperit, împingeți complet, cu atenție, capacul exterior al acului. • Desfaceți acul și aruncați-l în conformitate cu regulamentele locale. Întrebați medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul despre eliminarea obiectelor ascuțite. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Acoperiți stiloul injector (pen) cu capacul după fiecare utilizare pentru a feri soluția de lumină. 	
<p>Aruncați întotdeauna acul la deșeurile după fiecare injecție pentru a asigura injectări corespunzătoare și a evita blocarea acelor. Dacă acul este blocat, nu veți putea injecta nicio cantitate de medicament. Când stiloul injector (pen) este gol, aruncați-l fără ac, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală, farmacist sau autoritățile locale.</p>	
<p>⚠ Nu încercați niciodată să acoperiți acul cu capacul interior al acului. Vă puteți înțepa cu acul.</p> <p>⚠ Întotdeauna scoateți acul din stiloul injector (pen), imediat după fiecare injecție. Acest lucru reduce riscul blocării acelor, contaminării, infecției, scurgerilor de soluție și administrării de doze incorecte.</p>	
<p>⚠ Alte informații importante</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nu păstrați stiloul injector (pen) și acele la vederea și îndemâna altor persoane, în special a copiilor. • Niciodată nu împărțiți stiloul injector (pen) sau acele cu alte persoane. • Persoanele care vă ajută trebuie să fie extrem de precaute atunci când manipulează acele folosite, 	

pentru a evita înțepăturile și infecțiile încrucișate.

Îngrijirea stiloului injector (pen-ului)

Manevrați stiloul injector (pen) cu grijă. Manipularea accidentală sau utilizarea necorespunzătoare pot cauza administrarea de doze inadecvate. Dacă se întâmplă acest lucru, este posibil să nu obțineți efectul dorit al acestui medicament.

- **Nu utilizați Ozempic dacă a fost congelat.** Dacă se întâmplă acest lucru, este posibil să nu obțineți efectul dorit al acestui medicament.
- **Nu utilizați Ozempic dacă a fost expus la lumina directă a soarelui.** Dacă se întâmplă acest lucru, este posibil să nu obțineți efectul dorit al acestui medicament.
- **Nu expuneți stiloul injector (pen) la praf, mizerie sau lichide.**
- **Nu spălați, îmbibați în lichid sau lubrifiați stiloul injector (pen).** Dacă este necesar, curățați-l cu o cârpă îmbibată cu detergent neagresiv.
- **Nu aruncați stiloul injector (pen) pe jos și nu îl loviți de suprafețe dure.** Dacă scăpați stiloul injector (pen) pe jos sau suspectați că există o problemă, atașați un ac nou și verificați curgerea soluției înainte de injectare.
- **Nu încercați să reumpleți stiloul injector (pen).** După ce acesta se golește, trebuie aruncat.
- **Nu încercați să reparați sau să dezmembrați stiloul injector (pen-ul).**