

OZEMPIC®

semaglutide injection 0.5mg|1mg

PUNTOS DESTACADOS DE LA FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO

Los puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar OZEMPIC® de manera segura y eficaz. Consulte la ficha técnica completa de OZEMPIC®.

OZEMPIC® (semaglutide) injection, para uso subcutáneo
Aprobación inicial en EE. UU.: 2017

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

Consulte la ficha técnica completa para leer el recuadro de advertencias completo.

- Semaglutide causa tumores de las células C de la tiroides en los roedores. Se desconoce si OZEMPIC® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT), en los seres humanos, ya que no se ha establecido la significación para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides causados por semaglutide en roedores (5.1, 13.1).
- OZEMPIC® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2). Se debe informar a los pacientes acerca del posible riesgo de CMT y sobre los síntomas de los tumores de tiroides (4, 5.1).

INDICACIONES Y USO

OZEMPIC® es un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes de tipo 2 (1).

Limitaciones en el uso:

- No se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes que tienen un control inadecuado con la dieta y el ejercicio (1, 5.1).
- No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se debe considerar otro tratamiento antidiabético (1, 5.2).
- No debe usarse para tratar la diabetes de tipo 1 ni la cetoacidosis diabética (1).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Comience con 0.25 mg una vez a la semana. Después de 4 semanas, aumente la dosis a 0.5 mg una vez a la semana. Si después de al menos 4 semanas se necesita un mayor control glucémico, aumente a 1 mg una vez a la semana (2.1).
- Administre una vez a la semana a cualquier hora del día, con o sin alimentos (2.1).
- Si se omite una dosis, adminístrela dentro de los 5 días de la dosis omitida (2.1).
- Se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, un muslo o un brazo (2.2).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 2 mg/1.5 ml (1.34 mg/ml) disponible en:

- Pluma para uso de un solo paciente que administra 0.25 mg o 0.5 mg por inyección (3).
- Pluma para uso de un solo paciente que administra 1 mg por inyección (3).

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides o pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (4).
- Hipersensibilidad a OZEMPIC® o a cualquiera de los componentes del producto (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Pancreatitis:** Se han informado casos en los ensayos clínicos. Se debe suspender el tratamiento de inmediato ante la sospecha de pancreatitis. No reinicie el tratamiento si se confirma la pancreatitis (5.2).
- **Complicaciones de la retinopatía diabética:** Se han informado casos en un ensayo clínico. Se debe supervisar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética (5.3).
- **Nunca comparta una pluma de OZEMPIC® con otros pacientes,** aunque se cambie la aguja (5.4).
- **Hipoglucemia:** Si se usa OZEMPIC® con un secretagogo de insulina o con insulina, considere reducir la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (5.5).
- **Lesión renal aguda:** Se debe supervisar el funcionamiento renal en los pacientes con insuficiencia renal que refieran reacciones adversas gastrointestinales (5.6).
- **Reacciones de hipersensibilidad:** Se debe suspender el tratamiento con OZEMPIC® ante sospecha de reacción de hipersensibilidad y solicitar asesoramiento médico de inmediato (5.7).
- **Resultados macrovasculares:** No se han realizado estudios clínicos que demuestren concluyentemente una reducción del riesgo macrovascular con semaglutide (5.8).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes, informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con OZEMPIC®, son: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y estreñimiento (6.1).

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, llame a Novo Nordisk Inc. al 1-888-693-6742 o a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o por internet en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Medicamentos orales: OZEMPIC® retrasa el vaciado gástrico. Puede afectar la absorción de medicamentos orales administrados concomitantemente (7.2).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Mujeres y hombres con capacidad de procrear: Interrumpa el uso de OZEMPIC® en las mujeres al menos 2 meses antes de un embarazo planificado debido al prolongado período de reposo farmacológico que requiere semaglutide (8.3).

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 12/2017

FICHA TÉCNICA COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

2.2 Instrucciones importantes de administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de tumores de células C de la tiroides

5.2 Pancreatitis

5.3 Complicaciones de la retinopatía diabética

5.4 Nunca comparta una pluma de OZEMPIC® con otros pacientes

5.5 Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina

5.6 Lesión renal aguda

5.7 Hipersensibilidad

5.8 Resultados macrovasculares

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Inmunogenicidad

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Uso concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o con insulina

7.2 Medicamentos orales

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción general de los estudios clínicos

14.2 Uso en monoterapia de OZEMPIC® en pacientes con diabetes de tipo 2

14.3 Uso en politerapia de OZEMPIC® en pacientes con diabetes de tipo 2

14.4 Ensayo de resultados cardiovasculares de OZEMPIC® en pacientes con diabetes de tipo 2

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones que se han omitido de la ficha técnica completa.

FICHA TÉCNICA COMPLETA**ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES**

- En los roedores, semaglutide causa tumores de células C de la tiroides dependientes de la dosis y la duración del tratamiento a las dosis clínicamente significativas. Se desconoce si OZEMPIC® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT), en los seres humanos, ya que no se ha establecido la significación para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides causados por semaglutide en roedores (*consulte Advertencias y precauciones [5.1] y Toxicología preclínica [13.1]*).
- OZEMPIC® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2) (*consulte Contraindicaciones [4]*). Se debe informar al paciente acerca del riesgo de CMT con el uso de OZEMPIC® y sobre los síntomas de los tumores de la tiroides (p. ej., un bulto en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente). El valor de vigilar periódicamente la calcitonina sérica o realizar ecografías de la tiroides es incierto para la detección temprana del CMT en pacientes tratados con OZEMPIC® (*consulte Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.1]*).

1 INDICACIONES Y USO

OZEMPIC® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes de tipo 2 (*consulte Estudios clínicos [14.1]*).

Limitaciones en el uso

- OZEMPIC® no se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes que tienen un control glucémico inadecuado aun haciendo dieta y ejercicio debido a la significación incierta para los seres humanos de los hallazgos relacionados con tumores de células C en roedores (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- OZEMPIC® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se deben considerar otros tratamientos antidiabéticos para los pacientes con antecedentes de pancreatitis (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).
- OZEMPIC® no es un sustituto de la insulina. OZEMPIC® no está indicado para usar en pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en esos casos.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Dosis recomendada**

- Comience el tratamiento con OZEMPIC® con una inyección subcutánea de 0.25 mg una vez a la semana durante 4 semanas. La dosis de 0.25 mg es para iniciar el tratamiento y no resulta eficaz para el control glucémico.
- Después de 4 semanas con la dosis de 0.25 mg, aumente la dosis a 0.5 mg una vez a la semana.
- Si después de al menos 4 semanas con la dosis de 0.5 mg se necesita un mayor control glucémico, se puede aumentar la dosis a 1 mg una vez a la semana. La dosis máxima recomendada es de 1 mg una vez a la semana.
- Administre OZEMPIC® una vez a la semana, el mismo día cada semana, a cualquier hora del día, con o sin alimentos.
- Si es necesario, se puede cambiar el día de la administración semanal siempre que transcurra un lapso mínimo de 2 días entre dos dosis (>48 horas).
- Si se omite una dosis, administre OZEMPIC® lo antes posible, dentro de los 5 días de haber omitido la dosis. Si han pasado más de 5 días, no administre la dosis omitida y administre la siguiente dosis el día que estaba programada. En ambos casos, los pacientes pueden retornar a su esquema de administración semanal habitual.

2.2 Instrucciones importantes de administración

- Administre OZEMPIC® por vía subcutánea en el abdomen, un muslo o un brazo. Indique a los pacientes que usen un lugar distinto para la inyección cada semana si se inyectan en la misma parte del cuerpo.
- Realice una inspección visual de OZEMPIC® antes de usarlo. Debe tener un aspecto transparente e incoloro. No use OZEMPIC® si observa partículas o coloración.
- Cuando se use OZEMPIC® con insulina, indique a los pacientes que se los administren en inyecciones separadas y que jamás mezclen los productos. Es aceptable inyectar OZEMPIC® e insulina en la misma parte del cuerpo, pero las inyecciones no deben ser adyacentes.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 2 mg/1.5 ml (1.34 mg/ml) de semaglutide en una solución transparente e incolora en las siguientes presentaciones:

- Pluma precargada desechable para un solo paciente que administra 0.25 mg (para iniciar el tratamiento) o 0.5 mg (para el tratamiento de mantenimiento) por inyección.
- Pluma precargada desechable para un solo paciente que administra 1 mg (para el tratamiento de mantenimiento) por inyección.

4 CONTRAINDICACIONES

OZEMPIC® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides (CMT) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2) (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Hipersensibilidad a semaglutide o a alguno de los componentes del producto (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Riesgo de tumores de células C de la tiroides**

Semaglutide causó un aumento dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en la incidencia de tumores (adenomas y carcinomas) de células C de la tiroides tras la exposición de por vida a concentraciones plasmáticas clínicamente significativas en ratas y ratones (*consulte Toxicología preclínica [13.1]*). Se desconoce si OZEMPIC® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT), en los seres humanos, ya que no se ha establecido la significación para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides causados por semaglutide en roedores.

En el período posterior a la comercialización, se han informado casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista de los receptores del GLP-1; los datos incluidos en esos informes no son suficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de un agonista de los receptores del GLP-1 en seres humanos.

OZEMPIC® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con NEM 2. Se debe informar a los pacientes acerca del posible riesgo de CMT con el uso de OZEMPIC® y sobre los síntomas de los tumores de tiroides (p. ej., un bulto en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor de vigilar periódicamente la calcitonina sérica o realizar ecografías de la tiroides es incierto para la detección temprana del CMT en pacientes tratados con OZEMPIC®. Dicho seguimiento puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad del análisis de calcitonina sérica y a la elevada incidencia de fondo de enfermedades tiroideas. Un valor significativamente elevado de calcitonina sérica puede indicar la presencia de CMT y los pacientes que padecen esta enfermedad suelen tener valores de calcitonina >50 ng/l. Si al medir la calcitonina sérica se descubre que está elevada, debe someterse al paciente a otras evaluaciones. También se debe seguir evaluando a los pacientes a quienes se les detecten nódulos en la tiroides mediante la exploración física o estudios de imágenes del cuello.

5.2 Pancreatitis

En ensayos de control glucémico, se confirmó pancreatitis aguda por validación en 7 pacientes tratados con OZEMPIC® (0.3 casos por cada 100 años-paciente) en comparación con 3 en los pacientes tratados con el fármaco comparativo (0.2 casos por cada 100 años-paciente). Se confirmó un caso de pancreatitis crónica en un paciente tratado con OZEMPIC®. En un ensayo de 2 años, se confirmó pancreatitis aguda por validación en 8 pacientes tratados con OZEMPIC® (0.27 casos por cada 100 años-paciente) y 10 pacientes tratados con un placebo (0.33 casos por cada 100 años-paciente); en ambos casos los pacientes recibían el tratamiento habitual de fondo.

Tras iniciar el tratamiento con OZEMPIC®, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar la presencia de signos y síntomas de pancreatitis (entre ellos, dolor abdominal intenso y persistente, que a veces se irradia hacia la espalda y que puede o no ir acompañado de vómitos). Ante la sospecha de pancreatitis, debe suspenderse de inmediato la administración de OZEMPIC® y debe iniciarse un tratamiento adecuado; si se confirma, no debe reiniciarse el tratamiento con OZEMPIC®.

5.3 Complicaciones de la retinopatía diabética

En un ensayo de 2 años de pacientes con diabetes de tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, ocurrieron más eventos de complicaciones de la retinopatía diabética en los pacientes tratados con OZEMPIC® (3.0 %) que en los tratados con un placebo (1.8 %). El aumento del riesgo absoluto de complicaciones de la retinopatía diabética fue mayor entre los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al inicio (OZEMPIC® 8.2 %, placebo 5.2 %) que entre los pacientes sin antecedentes conocidos de retinopatía diabética (OZEMPIC® 0.7 %, placebo 0.4 %).

El aumento rápido en el control de la glucemia ha sido asociado con un agravamiento temporal de la retinopatía diabética. No se ha estudiado el efecto del control glucémico a largo plazo con semaglutide en las complicaciones de la retinopatía diabética. Se debe supervisar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para ver si esta progresa.

5.4 Nunca comparta una pluma de OZEMPIC® con otros pacientes

Las plumas de OZEMPIC® nunca deben compartirse con otros pacientes, aunque se cambie la aguja. Al hacerlo se corre el riesgo de transmitir microbios patógenos de transmisión sanguínea.

5.5 Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina

El riesgo de hipoglucemia es mayor cuando OZEMPIC® se usa en combinación con secretagogos de la insulina (p. ej., sulfonilureas) o insulina. Los pacientes pueden necesitar una dosis menor del secretagogo o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia en estos casos (*consulte Reacciones adversas [6.1], Interacciones farmacológicas [7.1]*).

5.6 Lesión renal aguda

Ha habido informes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y agravamiento de la insuficiencia renal crónica, que en ocasiones pueden requerir hemodiálisis, en los pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1. Algunos de esos eventos han ocurrido en pacientes sin enfermedad renal subyacente conocida. La mayoría de los eventos informados ocurrieron en pacientes que habían tenido náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe vigilar el funcionamiento renal al iniciar o aumentar la dosis de OZEMPIC® en pacientes que informan reacciones adversas gastrointestinales graves.

5.7 Hipersensibilidad

Se han informado reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, angioedema) con agonistas de los receptores del GLP-1. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, interrumpa el uso de OZEMPIC®; trate enseguida según las pautas de atención habituales y realice un seguimiento hasta que desaparezcan los signos y síntomas. No debe usarse en pacientes con hipersensibilidad previa a OZEMPIC® (*consulte Contraindicaciones [4]*).

Se han informado casos de anafilaxia y angioedema con otros agonistas de los receptores del GLP-1. Tenga precaución en los pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con otro agonista de los receptores del GLP-1, ya que se desconoce si dichos pacientes serán propensos a estas reacciones anafiláticas con OZEMPIC®.

5.8 Resultados cardiovasculares

No se han realizado estudios clínicos que demuestren concluyentemente una reducción del riesgo cardiovascular con OZEMPIC®.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otras secciones de la ficha técnica:

- Riesgo de tumores de células C de la tiroides (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Pancreatitis (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Complicaciones de la retinopatía diabética (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*)
- Lesión renal aguda (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*)
- Hipersensibilidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, no se pueden comparar directamente las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y estas pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica clínica.

Agrupamiento de ensayos controlados con placebo

Los datos de la tabla 1 provienen de 2 ensayos controlados con placebo (1 ensayo como monoterapia y 1 ensayo en combinación con insulina basal) en pacientes con diabetes de tipo 2 (*consulte Estudios*

clínicos [14]). Los datos reflejan la exposición de 521 pacientes a OZEMPIC® y una duración media de la exposición a OZEMPIC® de 32.9 semanas. Entre los grupos de tratamiento, la media de edad de los pacientes era de 56 años; el 3.4 % tenían 75 años o más y el 55 % eran hombres. En estos ensayos, el 71 % eran blancos, el 7 % eran negros o afroamericanos y el 19 % eran asiáticos; el 21 % se identificó como de origen hispano o latino. Al inicio, los pacientes habían tenido diabetes de tipo 2 durante un promedio de 8.8 años, y tenían una HbA_{1c} media de 8.2 %. Al inicio, el 8.9 % de la población refirió retinopatía. El funcionamiento renal evaluado al inicio era normal (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥ 90 ml/min/1.73 m²) en el 57.2 %, levemente deteriorado (TFGe de 60 a 90 ml/min/1.73 m²) en el 35.9 % y moderadamente deteriorado (TFGe de 30 a 60 ml/min/1.73 m²) en el 6.9 % de los pacientes.

Agrupamiento de ensayos controlados con placebo y fármaco comparativo

También se evaluó la incidencia de reacciones adversas en un agrupamiento mayor de pacientes con diabetes de tipo 2 que participaron en 7 ensayos clínicos controlados con placebo y fármacos comparativos del control glucémico (consulte Estudios clínicos [14]) que incluyeron dos ensayos en pacientes japoneses que evaluaron el uso de OZEMPIC® como monoterapia y como terapia coadyuvante agregada a medicamentos orales o insulina. En este agrupamiento, un total de 3150 pacientes con diabetes de tipo 2 recibieron tratamiento con OZEMPIC® durante un período medio de 44.9 semanas. Entre los grupos de tratamiento, la media de edad de los pacientes era de 57 años; el 3.2 % tenían 75 años o más y el 57 % eran hombres. En estos ensayos, el 60 % eran blancos, el 6 % eran negros o afroamericanos y el 31 % eran asiáticos; el 16 % se identificó como de origen hispano o latino. Al inicio, los pacientes habían tenido diabetes de tipo 2 durante un promedio de 8.2 años, y tenían una HbA_{1c} media de 8.2 %. Al inicio, el 7.8 % de la población refirió retinopatía. El funcionamiento renal evaluado al inicio era normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1.73 m²) en el 63.1 %, levemente deteriorado (TFGe de 60 a 90 ml/min/1.73 m²) en el 34.3 % y moderadamente deteriorado (TFGe de 30 a 60 ml/min/1.73 m²) en el 2.5 % de los pacientes.

Reacciones adversas comunes

En la tabla 1 se pueden ver reacciones adversas comunes, a excepción de la hipoglucemia, asociadas al uso de OZEMPIC® en el agrupamiento de ensayos controlados con placebo. Dichas reacciones adversas fueron más comunes con OZEMPIC® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con OZEMPIC®.

Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos controlados con placebo informadas en el ≥ 5 % de los pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con OZEMPIC®

Reacción adversa	Placebo (N = 262) %	OZEMPIC® 0.5 mg (N = 260) %	OZEMPIC® 1 mg (N = 261) %
Náuseas	6.1	15.8	20.3
Vómitos	2.3	5.0	9.2
Diarrea	1.9	8.5	8.8
Dolor abdominal	4.6	7.3	5.7
Estreñimiento	1.5	5.0	3.1

En el agrupamiento de los ensayos clínicos controlados con placebo y con fármacos comparativos y en el ensayo de resultados cardiovasculares de 2 años de duración, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas comunes, a excepción de la hipoglucemia, fueron similares a los mencionados en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el agrupamiento de ensayos controlados con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibían OZEMPIC® que en los que recibían el placebo (placebo 15.3 %, OZEMPIC® 0.5 mg 32.7 %, OZEMPIC® 1 mg 36.4 %). La mayoría de las reacciones informadas de náuseas, vómitos y/o diarrea ocurrieron al aumentar la dosis. Más pacientes que recibían OZEMPIC® 0.5 mg (3.1 %) y OZEMPIC® 1 mg (3.8 %) interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales que los que recibían el placebo (0.4 %).

Además de las reacciones indicadas en la tabla 1, las siguientes reacciones adversas gastrointestinales que ocurrieron con una frecuencia < 5 % estuvieron asociadas con OZEMPIC® (las frecuencias fueron, respectivamente, las siguientes: placebo; 0.5 mg; 1 mg): dispepsia (1.9 %, 3.5 %, 2.7 %), eructos (0 %, 2.7 %, 1.1 %), flatulencia (0.8 %, 0.4 %, 1.5 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0 %, 1.9 %, 1.5 %) y gastritis (0.8 %, 0.8 %, 0.4 %).

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de eventos relacionados con hipoglucemia según varias definiciones en los ensayos controlados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas de hipoglucemia en ensayos controlados con placebo en pacientes con diabetes de tipo 2

	Placebo	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg
Monoterapia			
(30 semanas)	N = 129	N = 127	N = 130
Graves [†]	0 %	0 %	0 %
Sintomáticas documentadas (umbral de glucosa ≤ 70 mg/dl)	0 %	1.6 %	3.8 %
Graves [†] o glucemia sintomática confirmada (umbral de glucosa ≤ 56 mg/dl)	1.6 %	0 %	0 %
Agregado a insulina basal con o sin metformina			
(30 semanas)	N = 132	N = 132	N = 131
Graves [†]	0 %	0 %	1.5 %
Sintomáticas documentadas (umbral de glucosa ≤ 70 mg/dl)	15.2 %	16.7 %	29.8 %
Graves [†] o glucemia sintomática confirmada (umbral de glucosa ≤ 56 mg/dl)	5.3 %	8.3 %	10.7 %

[†]Las reacciones adversas "graves" de hipoglucemia son episodios que requieren ayuda de otra persona.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando OZEMPIC® se usó en combinación con una sulfonilurea (consulte Advertencias y precauciones [5.5] y Ensayos clínicos [14]). Ocurrieron casos de hipoglucemia grave en el 0.8 % y el 1.2 % de los pacientes cuando se administró OZEMPIC® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente,

junto con una sulfonilurea. Ocurrieron casos de hipoglucemia sintomática documentados en el 17.3 % y el 24.4 % de los pacientes cuando se administró OZEMPIC® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, junto con una sulfonilurea. Ocurrieron casos de hipoglucemia sintomática graves o documentados por la glucemia en el 6.5 % y el 10.4 % de los pacientes cuando se administró OZEMPIC® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, junto con una sulfonilurea.

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos controlados con placebo, se informaron reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., molestia o eritema) en el 0.2 % de los pacientes tratados con OZEMPIC®.

Aumento de la amilasa y la lipasa

En los ensayos controlados con placebo, los pacientes expuestos a OZEMPIC® tuvieron un aumento medio desde el inicio en los valores de amilasa y lipasa de un 13 % y un 22 % respectivamente. Estos cambios no se observaron en los pacientes tratados con el placebo.

Colelitiasis

En los ensayos controlados con placebo, se informaron casos de coleditiasis en el 1.5 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con OZEMPIC® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente. No se registraron casos de coleditiasis en los pacientes tratados con el placebo.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En los ensayos controlados con placebo, OZEMPIC® 0.5 mg y 1 mg produjo un aumento medio en la frecuencia cardíaca de 2 a 3 latidos por minuto. Hubo una disminución media en la frecuencia cardíaca de 0.3 latidos por minuto en los pacientes tratados con el placebo.

Fatiga, disgeusia y mareos

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de > 0.4 % y que estuvieron asociadas con OZEMPIC® son fatiga, disgeusia y mareos.

6.2 Inmunogenicidad

De manera consecutiva con las propiedades potencialmente inmunógenas de los productos farmacéuticos proteicos y peptídicos, los pacientes tratados con OZEMPIC® pueden producir anticuerpos contra semaglutide. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Asimismo, la incidencia de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) observada en un análisis puede estar influenciada por distintos factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos que se administran de forma simultánea y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la incidencia de anticuerpos contra semaglutide en los estudios descritos a continuación no se puede comparar directamente con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos.

En los ensayos de control glucémico controlados con placebo y con fármaco comparativo, 32 (10 %) pacientes tratados con OZEMPIC® produjeron anticuerpos contra el fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) contra el principio activo de OZEMPIC® (es decir, semaglutide). De los 32 pacientes tratados con semaglutide que generaron anticuerpos contra semaglutide, 19 pacientes (0.6 % de la población general) produjeron anticuerpos por reacción cruzada con el GLP-1 natural. En este momento no se sabe con certeza cuál es la actividad neutralizante *in vitro* de los anticuerpos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Uso concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o con insulina

El riesgo de hipoglucemia es mayor cuando OZEMPIC® se usa en combinación con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilureas) o insulina. El riesgo de hipoglucemia se puede reducir disminuyendo la dosis de la sulfonilurea (u otro secretagogo de la insulina administrado de manera concomitante) o de la insulina (consulte Advertencias y precauciones [5.5]).

7.2 Medicamentos orales

OZEMPIC® produce un retraso en el vaciado gástrico y, por lo tanto, puede afectar la absorción de medicamentos orales administrados concomitantemente. En ensayos de farmacología clínica, semaglutide no afectó la absorción de los medicamentos administrados por vía oral a un grado clínicamente significativo (consulte Farmacología clínica [12.3]). No obstante, debe tenerse precaución cuando se administren medicamentos orales concomitantemente con OZEMPIC®.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos sobre el uso de semaglutide en mujeres embarazadas son demasiado limitados como para fundamentar un riesgo asociado al fármaco de consecuencias adversas en el desarrollo. Hay ciertas consideraciones clínicas con respecto a los riesgos de la diabetes mal controlada en el embarazo (consulte Consideraciones clínicas). Según estudios de reproducción en animales, puede haber riesgos para el feto por la exposición a semaglutide durante el embarazo. OZEMPIC® solo se debe usar durante el embarazo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto.

En ratas preñadas a las que se administró semaglutide durante la organogénesis, ocurrieron mortalidad embriofetal, anomalías estructurales y alteraciones en el crecimiento a exposiciones maternas por debajo de la dosis máxima recomendada para los seres humanos (DMRH) según el área bajo la curva. En conejas y monas cinomolgus a las que se administró semaglutide durante la organogénesis, se observaron abortos tempranos y anomalías estructurales con dosis inferiores a la DMRH (conejas) y ≥ 5 veces la DMRH (monas). Estos hallazgos coincidieron con una marcada disminución del peso materno en ambas especies animales (consulte Datos).

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes es de 6 a 10 % en las mujeres con diabetes pregestacional con una HbA_{1c} > 7 , y se ha informado que puede ser de hasta 20 a 25 % en las mujeres con una HbA_{1c} > 10 . En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente comprobados es de 2 a 4 % y de 15 a 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo asociado con la enfermedad para la madre y el feto

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro, muerte fetal y complicaciones durante el parto en la madre. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo de defectos congénitos importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía en el feto.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas, se administraron dosis subcutáneas de 0.01, 0.03 y 0.09 mg/kg/día (0.1, 0.4 y 1.1 veces la DMRH) a los machos durante 4 semanas antes del apareamiento y durante todo el apareamiento, y a las hembras desde 2 semanas antes del apareamiento y durante la organogénesis hasta el día 17 de gestación. Tanto en las madres como en los padres se observaron reducciones mediadas por el fármaco en el aumento de peso corporal y el consumo de alimentos con todas las dosis. En las crías, se observaron una reducción en el crecimiento de los fetos y anomalías viscerales (vasos sanguíneos del corazón) y esqueléticas (huesos craneales, vértebras, costillas) con la DMRH.

En un estudio de desarrollo embrionario en conejas preñadas, se administraron dosis subcutáneas de 0.0010, 0.0025 o 0.0075 mg/kg/día (0.03, 0.3 y 2.3 veces la DMRH) durante la organogénesis, desde el día 6 al día 19 de gestación. Se observaron reducciones mediadas por el fármaco en el aumento de peso corporal y el consumo de alimentos con todas las dosis. Se observaron abortos tempranos y mayor incidencia de anomalías fetales viscerales (riñones, hígado) y esqueléticas (esternones, costillas) sin importancia a dosis de ≥ 0.0025 mg/kg/día, a exposiciones clínicamente significativas.

En un estudio de desarrollo embrionario en monas cinomolgus preñadas, se administraron dosis subcutáneas de 0.015, 0.075 y 0.15 mg/kg dos veces a la semana (1.0, 5.2 y 14.9 veces la DMRH) durante la organogénesis, desde el día 16 al día 50 de gestación. La marcada pérdida de peso corporal y las reducciones en el aumento de peso y el consumo de alimento en la madre al inicio y que eran mediadas por el fármaco coincidieron con la aparición de anomalías esporádicas (vértebras, esternones, costillas) a ≥ 0.075 mg/kg dos veces a la semana (≥ 5 veces la exposición humana).

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en monas cinomolgus preñadas, se administraron dosis subcutáneas de 0.015, 0.075 y 0.15 mg/kg dos veces a la semana (0.7, 3.3 y 7.2 veces la DMRH) desde el día 16 al día 140 de gestación. La marcada pérdida de peso corporal y las reducciones en el aumento de peso y el consumo de alimento en la madre al inicio y que eran mediadas por el fármaco coincidieron con un aumento en los abortos tempranos y derivaron en el nacimiento de crías ligeramente más pequeñas a dosis de ≥ 0.075 mg/kg dos veces a la semana (≥ 3 veces la exposición humana).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se cuenta con datos sobre la presencia de semaglutide en la leche materna, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche. Semaglutide estuvo presente en la leche materna de las ratas; sin embargo, debido a diferencias específicas de la especie en la fisiología de la lactancia, no está clara la significación clínica de estos datos (consulte Datos). Deben considerarse los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de la madre de recibir OZEMPIC®, así como los posibles efectos adversos de OZEMPIC® o la enfermedad materna subyacente en el lactante.

Datos

Se detectó semaglutide en la leche materna de ratas a niveles entre 3 y 12 veces menores que en el plasma materno.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Interrumpa el uso de OZEMPIC® en las mujeres al menos 2 meses antes de un embarazo planificado debido al prolongado período de reposo farmacológico que requiere semaglutide (consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]).

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de OZEMPIC® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

8.5 Uso geriátrico

En el agrupamiento de ensayos clínicos del control glucémico controlados con placebo y fármaco comparativo, 744 (23.6 %) pacientes tratados con OZEMPIC® tenían 65 años de edad o más y 102 (3.2 %) pacientes tratados con OZEMPIC® tenían 75 años de edad o más. En el ensayo de resultado cardiovascular SUSTAIN 6, 788 (48.0 %) pacientes tratados con OZEMPIC® tenían 65 años de edad o más y 157 (9.6 %) pacientes tratados con OZEMPIC® tenían 75 años de edad o más.

No se detectaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar que algunos individuos de más edad tengan mayor sensibilidad.

8.6 Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis de OZEMPIC® en los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluso enfermedad renal terminal, no se observó ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de semaglutide (consulte Farmacología clínica [12.3]).

8.7 Insuficiencia hepática

No se considera necesario ajustar la dosis de OZEMPIC® en los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio en sujetos con distintos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de semaglutide (consulte Farmacología clínica [12.3]).

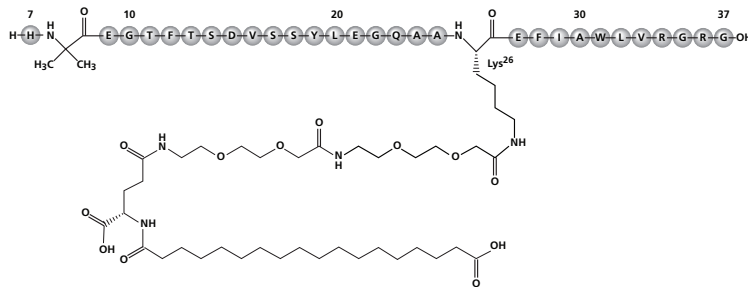
10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento complementario adecuado según los signos y síntomas clínicos del paciente. Podría necesitarse un período prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, teniendo en cuenta la prolongada semivida de OZEMPIC® de aproximadamente 1 semana.

11 DESCRIPCIÓN

OZEMPIC® (semaglutide) inyección, para uso subcutáneo, contiene semaglutide, un agonista de los receptores del GLP-1 humano (o análogo del GLP-1). El esqueleto peptídico se produce por fermentación por levaduras. El principal mecanismo de prolongación de semaglutide es la unión a albúmina facilitada por la modificación de la lisina de la posición 26 con un espaciador hidrofílico y un ácido graso dicarboxílico C18. Asimismo, semaglutide está modificada en la posición 8 para aportar estabilización contra la degradación por la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Se efectuó una leve modificación en la posición 34 para asegurar la unión de un solo ácido dicarboxílico. La fórmula molecular es C187H291N45O59 y el peso molecular es 4113.58 g/mol.

Fórmula estructural:



OZEMPIC® es una solución estéril, acuosa, transparente e incolora. Cada pluma precargada contiene 1.5 ml de solución de OZEMPIC® equivalente a 2 mg de semaglutide. 1 ml de solución de OZEMPIC® contiene 1.34 mg de semaglutide y los siguientes excipientes: 1.42 mg de dihidrato de fosfato disódico, 14.0 mg de propilenglicol, 5.50 mg de fenol y agua para inyección. OZEMPIC® tiene un pH de aproximadamente 7.4. Puede agregarse ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Semaglutide es un análogo del GLP-1 con un 94 % de homología de secuencia con el GLP-1 humano. Semaglutide actúa como un agonista del receptor de GLP-1 que se une de forma selectiva al receptor de GLP-1, el objetivo del GLP-1 natural, y lo activa.

El GLP-1 es una hormona fisiológica que desempeña diversas acciones en la glucosa, mediadas por los receptores del GLP-1.

El principal mecanismo de prolongación que tiene como resultado la prolongada semivida de semaglutide es la unión a albúmina, lo que deriva en una depuración renal disminuida y protección contra la degradación metabólica. Además, semaglutide está estabilizada contra la degradación por la enzima DPP-4.

Semaglutide reduce la glucosa en la sangre mediante un mecanismo por el cual estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón, ambas de manera dependiente de la glucosa. Por consiguiente, cuando la glucosa en la sangre está alta, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la secreción de glucagón. El mecanismo de disminución de la glucosa en la sangre también conlleva un retraso en el vaciado gástrico en la fase posprandial inicial.

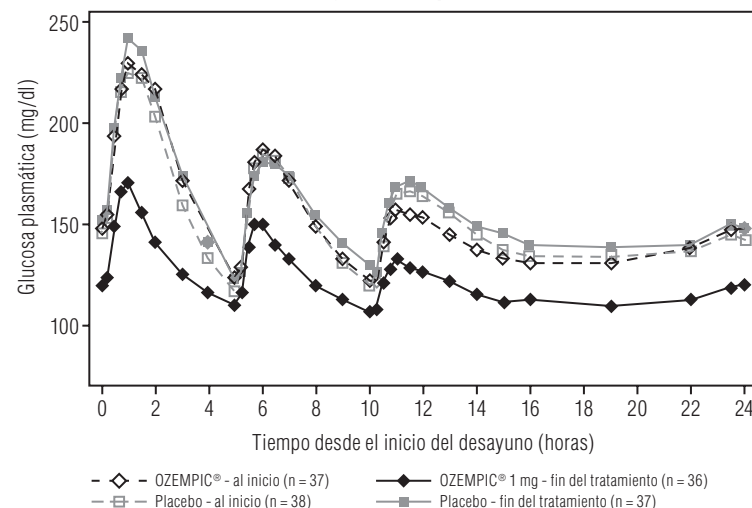
12.2 Farmacodinámica

Semaglutide disminuye la glucemia en ayunas y posprandial, y reduce el peso corporal. Todas las evaluaciones farmacodinámicas se realizaron después de 12 semanas de tratamiento (incluido el aumento de la dosis) en situación de equilibrio con 1 mg de semaglutide.

Glucemia en ayunas y posprandial

Semaglutide reduce las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial. En pacientes con diabetes de tipo 2, el tratamiento con 1 mg de semaglutide logró reducciones en la glucemia en términos de cambio absoluto respecto al valor inicial y una reducción relativa en comparación con el placebo de 29 mg/dl (22 %) en la glucemia en ayunas, 74 mg/dl (36 %) en la glucemia posprandial a las 2 horas y 30 mg/dl (22 %) en la concentración media de glucosa a las 24 horas (consulte la figura 1).

Figura 1. Perfiles de la glucosa plasmática media a lo largo de 24 horas (comidas estandarizadas) en pacientes con diabetes de tipo 2 antes (inicio) y después de 12 semanas de tratamiento con semaglutide o un placebo.



Secreción de insulina

Tanto la primera como la segunda fase de la secreción de insulina aumentan en los pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con OZEMPIC® en comparación con un placebo.

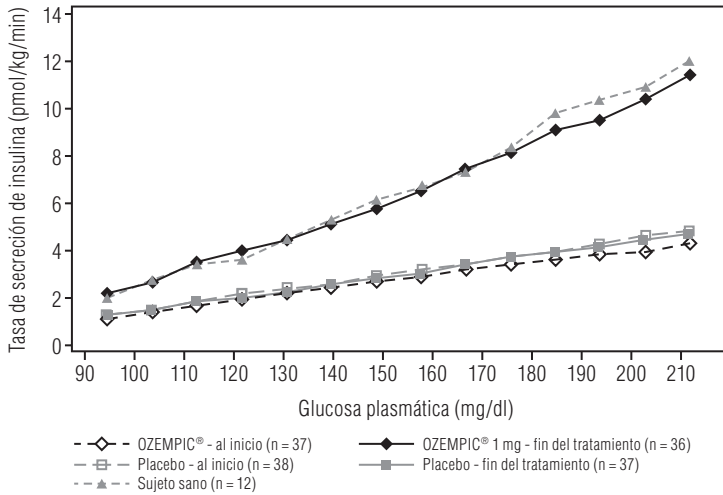
Secreción de glucagón

Semaglutide reduce las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandial. En pacientes con diabetes de tipo 2, el tratamiento con semaglutide logró las siguientes reducciones relativas en el glucagón en comparación con el placebo: glucagón en ayunas (8 %), respuesta de glucagón posprandial (14-15 %) y concentración media de glucagón a las 24 horas (12 %).

Secreción de insulina y glucagón dependiente de la glucosa

Semaglutide disminuyó las concentraciones elevadas de glucosa en la sangre estimulando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón de manera dependiente de la glucosa. Con semaglutide, la tasa de secreción de insulina en pacientes con diabetes de tipo 2 fue similar a la de los sujetos sanos (consulte la figura 2).

Figura 2. Tasa media de secreción de insulina en comparación con la concentración de glucosa antes (inicio) y después de 12 semanas de tratamiento con semaglutide o un placebo y en sujetos sanos no tratados



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

Vaciado gástrico

Semaglutide causa un retraso del vaciado gástrico posprandial temprano, lo que reduce la velocidad a la cual aparece la glucosa en la circulación después de ingerir alimentos.

Electrofisiología cardíaca (QTc)

Se evaluó el efecto de semaglutide en la repolarización cardíaca en un estudio exhaustivo del QTc. A una dosis 1.5 veces la dosis máxima recomendada, semaglutide no prolonga los intervalos QTc a un grado clínicamente significativo.

12.3 Farmacocinética

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de semaglutide es del 89 %. La concentración máxima de semaglutide se alcanza entre 1 y 3 días después de la administración.

Se logra una exposición similar con la administración subcutánea de semaglutide en el abdomen, un muslo o un brazo.

En los pacientes con diabetes de tipo 2, la exposición a semaglutide aumenta de manera proporcional a la dosis con las dosis semanales de 0.5 mg y 1 mg. La exposición en situación de equilibrio se alcanza entre 4 y 5 semanas después de la administración una vez a la semana. En los pacientes con diabetes de tipo 2, las concentraciones medias en situación de equilibrio en la población FC tras la administración subcutánea de una dosis semanal de 0.5 mg y 1 mg de semaglutide fueron aproximadamente 65.0 ng/ml y 123.0 ng/ml, respectivamente.

Distribución

El volumen medio de distribución aparente de semaglutide tras la administración subcutánea en pacientes con diabetes de tipo 2 es de aproximadamente 12.5 L. Semaglutide se liga ampliamente a la albúmina plasmática (>99 %).

Eliminación

La depuración aparente de semaglutide en pacientes con diabetes de tipo 2 es de aproximadamente 0.05 L/h. Con una semivida de eliminación de aproximadamente 1 semana, semaglutide estará presente en la circulación durante unas 5 semanas después de la última dosis.

Metabolismo

La principal vía de eliminación de semaglutide es el metabolismo tras la proteólisis del esqueleto peptídico y la beta-oxidación secuencial de la cadena lateral del ácido graso.

Excreción

Las principales vías de excreción del material relacionado con semaglutide son a través de la orina y las heces. Alrededor del 3 % de la dosis se excreta en forma de semaglutide intacta en la orina.

Poblaciones específicas

Según un análisis farmacocinético poblacional, la edad, el sexo, la raza, la etnia y la insuficiencia renal no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de semaglutide. La exposición a semaglutide disminuye con el aumento del peso corporal. No obstante, las dosis de 0.5 mg y 1 mg de semaglutide proporcionaron exposiciones sistémicas adecuadas en el intervalo de pesos corporales de 40 a 198 kg evaluado en los ensayos clínicos. Los efectos de los factores intrínsecos en la farmacocinética de semaglutide se muestran en la figura 3.

Figura 3. Impacto de los factores intrínsecos en la exposición a semaglutide

Factor intrínseco	Exposición relativa (Cprom) Cociente e IC del 90 %
Sexo	Masculino
Edad	65-74 años >74 años
Raza	Negro o afroamericano Asiático
Etnia	Hispano o latino
Peso corporal	55 kg 127 kg
Insuficiencia renal	Leve Moderada Grave

Exposición a semaglutide (Cprom) relativa al perfil del sujeto de referencia: mujer blanca no hispana/no latina, menor de 65 años con un peso corporal de 85 kg y funcionamiento renal normal. El modelo de población FC también incluyó la dosis de mantenimiento y el lugar de inyección como covariables. Las categorías de peso corporal evaluadas (55 y 127 kg) representan los percentiles 5 y 95 en el conjunto de datos. Abreviaturas: Cprom: concentración promedio de semaglutide. IC: intervalo de confianza

Pacientes con insuficiencia renal: La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de semaglutide de manera clínicamente significativa. Esto se demostró en un estudio con una dosis única de 0.5 mg de semaglutide en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave, terminal) en comparación con sujetos cuyo funcionamiento renal era normal. Esto también se demostró en sujetos con diabetes de tipo 2 e insuficiencia renal según los datos de estudios clínicos (figura 3).

Pacientes con insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática no afecta la exposición a semaglutide. La farmacocinética de semaglutide se evaluó en pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, grave) en comparación con sujetos cuyo funcionamiento hepático era normal en un estudio con una dosis única de 0.5 mg de semaglutide.

Pacientes pediátricos: No se ha estudiado semaglutide en pacientes pediátricos.

Estudios de interacciones farmacológicas

Los estudios *in vitro* han demostrado un potencial muy bajo de semaglutide de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores del fármaco.

El retraso en el vaciado gástrico con semaglutide puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados concomitantemente. El posible efecto de semaglutide en la absorción de medicamentos orales concomitantes se estudió en ensayos a una exposición de 1 mg de semaglutide en situación de equilibrio.

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas con semaglutide (figura 4) basado en los medicamentos evaluados; por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis al administrarse concomitantemente con semaglutide.

Figura 4. Efecto de semaglutide en la exposición de medicamentos orales concomitantes

Medicación concomitante	Exposición relativa (Cprom) Cociente e IC del 90 %	Recomendación
Metformina ABC _{0-12h} C _{máx}	~1.0	No ajustar la dosis
S-warfarina ABC _{0-168h} C _{máx}	~1.0	No ajustar la dosis
R-warfarina ABC _{0-168h} C _{máx}	~1.0	No ajustar la dosis
Digoxina ABC _{0-120h} C _{máx}	~1.0	No ajustar la dosis
Atorvastatina ABC _{0-72h} C _{máx}	~1.0	No ajustar la dosis
Etinilestradiol ABC _{0-24h} C _{máx}	~1.0	No ajustar la dosis
Levonorgestrel ABC _{0-24h} C _{máx}	~1.0	No ajustar la dosis

Exposición relativa en términos de ABC y C_{máx} para cada medicamento cuando se administró con semaglutide en comparación con sin semaglutide. La metformina y el anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en situación de equilibrio. La warfarina (S-warfarina/R-warfarina), la digoxina y la atorvastatina se evaluaron tras una dosis única. Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C_{máx}: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagenia, deterioro de la fertilidad

En un estudio de 2 años de carcinogénesis en ratones CD-1, se administraron dosis subcutáneas de 0.3, 1 y 3 mg/kg/día (5, 17 y 59 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos [DMRH] de 1 mg/semana, basada en el ABC) a los machos, y 0.1, 0.3 y 1 mg/kg/día (2, 5 y 17 veces la DMRH) a las hembras. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenomas de células C de la tiroides y un aumento numérico en los carcinomas de células C tanto en los machos como en las hembras con todas las dosis (≥2 veces la exposición humana).

En un estudio de 2 años de carcinogénesis en ratas Sprague Dawley, se administraron dosis subcutáneas de 0.0025, 0.01, 0.025 y 0.1 mg/kg/día (debajo de la cuantificación, 0.4, 1 y 6 veces la exposición a la DMRH). Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenomas de células C de la tiroides tanto en los machos como en las hembras con todas las dosis, y un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de carcinomas de células C en los machos con ≥0.01 mg/kg/día, a exposiciones de interés clínico.

Se desconoce cuál es la significación para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides en ratas y no se pudo determinar en estudios clínicos ni preclínicos (consulte el recuadro de advertencia y la sección Advertencias y precauciones [5.1]).

Semaglutide no resultó mutagénica ni clastogénica en una serie estándar de pruebas de genotoxicidad (mutagenia bacteriana [Ames], prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, micronúcleo de médula ósea de rata).

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas, se administraron dosis subcutáneas de 0.01, 0.03 y 0.09 mg/kg/día (0.1, 0.4 y 1.1 veces la DMRH) a ratas machos y hembras. A los machos se les administró durante 4 semanas antes del apareamiento y a las hembras se les administró durante 2 semanas antes del apareamiento y durante la organogénesis hasta el día 17 de gestación. No se observaron efectos en la fertilidad de los machos. En las hembras, se observó una prolongación del ciclo estral con todas las dosis, junto con una pequeña reducción en la cantidad de cuerpos lúteos con la dosis de ≥ 0.03 mg/kg/día. Estos efectos probablemente hayan sido una respuesta adaptativa secundaria al efecto farmacológico de semaglutide sobre el consumo de alimento y el peso corporal.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción general de los estudios clínicos

OZEMPIC® se ha estudiado como monoterapia y en combinación con metformina, metformina y sulfonilureas, metformina y/o tiazolidinedionas, e insulina basal en pacientes con diabetes de tipo 2. Se comparó la eficacia de OZEMPIC® con un placebo, sitagliptina, exenatida de liberación prolongada e insulina glargina.

En la mayoría de los ensayos se evaluó el uso de OZEMPIC® 0.5 mg y 1 mg, con la excepción del ensayo que comparó OZEMPIC® y exenatida de liberación prolongada en el que solo se estudió la dosis de 1 mg.

En pacientes con diabetes de tipo 2, OZEMPIC® produjo una reducción clínicamente significativa en la HbA_{1c} desde el inicio en comparación con el placebo.

La eficacia de OZEMPIC® no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la etnia, el IMC al inicio, el peso corporal (kg) al inicio, la duración de la diabetes o el grado de insuficiencia renal.

14.2 Uso en monoterapia de OZEMPIC® en pacientes con diabetes de tipo 2

En un ensayo con doble ocultación de 30 semanas (NCT02054897), 388 pacientes con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio fueron aleatorizados a recibir 0.5 mg de OZEMPIC® o 1 mg de OZEMPIC® una vez a la semana o un placebo. Los pacientes tenían una media de edad de 54 años y el 54 % eran hombres. La duración media de la diabetes de tipo 2 era de 4.2 años y la media del IMC era 33 kg/m². El 64 % eran blancos, el 8 % eran negros o afroamericanos y el 21 % eran asiáticos; el 30 % se identificó como de origen hispano o latino.

La monoterapia con OZEMPIC® 0.5 mg y 1 mg una vez a la semana durante 30 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA_{1c} en comparación con el placebo (consulte la tabla 3).

Tabla 3. Resultados en la semana 30 de un ensayo de OZEMPIC® como monoterapia en pacientes adultos con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio

	Placebo	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg
Población por intención de tratar (N) ^a	129	128	130
HbA _{1c} (%)			
Valor inicial (media)	8.0	8.1	8.1
Cambio en la semana 30 ^b	-0.1	-1.4	-1.6
Diferencia con el placebo ^b [IC: 95 %]		-1.2 [-1.5, -0.9] ^c	-1.4 [-1.7, -1.1] ^c
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA _{1c} <7 %	28	73	70
GPA (mg/dl)			
Valor inicial (media)	174	174	179
Cambio en la semana 30 ^b	-15	-41	-44

^aLa población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados y expuestos. En la semana 30, el criterio principal de valoración de HbA_{1c} faltaba en el 10 %, 7 % y 7 % de los pacientes y durante el ensayo se inició tratamiento con medicamento de rescate en el 20 %, 5 % y 4 % de los pacientes aleatorizados a recibir el placebo, OZEMPIC® 0.5 mg y OZEMPIC® 1 mg, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron mediante imputación múltiple basada en los abandonos recuperados.

^bAnálisis por intención de tratar usando ANCOVA ajustado por valor inicial y por país.

^cp<0.0001 (bilateral) para superioridad, ajustado por multiplicidad.

La media de peso corporal al inicio era de 89.1 kg, 89.8 kg, 96.9 kg en los grupos del placebo, OZEMPIC® 0.5 mg y OZEMPIC® 1 mg, respectivamente. Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 30 fueron -1.2 kg, -3.8 kg y -4.7 kg en los grupos del placebo, OZEMPIC® 0.5 mg y OZEMPIC® 1 mg, respectivamente. La diferencia con el placebo (IC: 95 %) de OZEMPIC® 0.5 mg fue de -2.6 kg (-3.8, -1.5), y de OZEMPIC® 1 mg fue de -3.5 kg (-4.8, -2.2).

14.3 Uso en politerapia de OZEMPIC® en pacientes con diabetes de tipo 2

Combinación con metformina y tiazolidinedionas

En un ensayo de 56 semanas con doble ocultación (NCT01930188), 1231 pacientes con diabetes de tipo 2 fueron aleatorizados a recibir OZEMPIC® 0.5 mg una vez a la semana, OZEMPIC® 1 mg una vez a la semana, o sitagliptina 100 mg una vez al día, todos en combinación con metformina (94 %) y/o tiazolidinedionas (6 %). Los pacientes tenían una media de edad de 55 años y el 51 % eran hombres. La duración media de la diabetes de tipo 2 era de 6.6 años y la media del IMC era 32 kg/m². El 68 % eran blancos, el 5 % eran negros o afroamericanos y el 25 % eran asiáticos; el 17 % se identificó como de origen hispano o latino.

El tratamiento con OZEMPIC® 0.5 mg y 1 mg una vez a la semana durante 56 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA_{1c} en comparación con la sitagliptina (consulte la tabla 4 y la figura 5).

Tabla 4. Resultados en la semana 56 de un ensayo de OZEMPIC® en comparación con sitagliptina en pacientes adultos con diabetes de tipo 2 en combinación con metformina y/o tiazolidinedionas

	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg	Sitagliptina
Población por intención de tratar (N) ^a	409	409	407
HbA _{1c} (%)			
Valor inicial (media)	8.0	8.0	8.2
Cambio en la semana 56 ^b	-1.3	-1.5	-0.7
Diferencia con la sitagliptina ^b [IC: 95 %]	-0.6 [-0.7, -0.4] ^c	-0.8 [-0.9, -0.6] ^c	
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA _{1c} <7 %	66	73	40
GPA (mg/dl)			
Valor inicial (media)	168	167	173
Cambio en la semana 56 ^b	-35	-43	-23

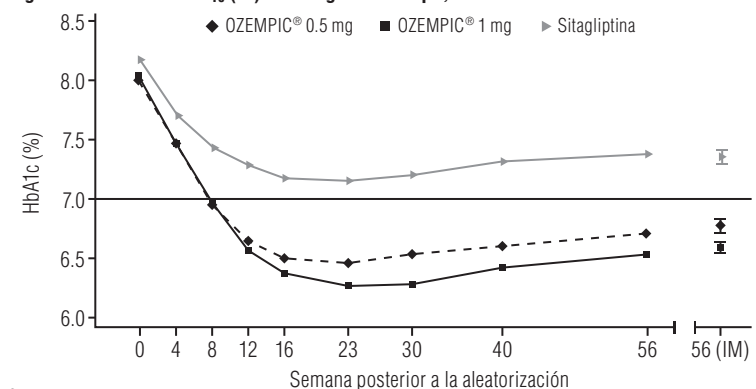
^aLa población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados y expuestos. En la semana 56, el criterio principal de valoración de HbA_{1c} faltaba en el 7 %, 5 % y 6 % de los pacientes y durante el ensayo se inició tratamiento con medicamento de rescate en el 5 %, 2 % y 19 % de los pacientes aleatorizados a recibir OZEMPIC® 0.5 mg, OZEMPIC® 1 mg y sitagliptina, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron mediante imputación múltiple basada en los abandonos recuperados.

^bAnálisis por intención de tratar usando ANCOVA ajustado por valor inicial y por país.

^cp<0.0001 (bilateral) por superioridad, ajustado por multiplicidad.

La media de peso corporal al inicio era de 89.9 kg, 89.2 kg, 89.23 kg en los grupos de OZEMPIC® 0.5 mg, OZEMPIC® 1 mg y sitagliptina, respectivamente. Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 56 fueron -4.2 kg, -5.5 kg y -1.7 kg en los grupos de OZEMPIC® 0.5 mg, OZEMPIC® 1 mg y sitagliptina, respectivamente. La diferencia con la sitagliptina (IC: 95 %) de OZEMPIC® 0.5 mg fue de -2.5 kg (-3.2, -1.8), y de OZEMPIC® 1 mg fue de -3.8 kg (-4.5, -3.1).

Figura 5. Media de HbA_{1c} (%) a lo largo del tiempo, desde el inicio hasta la semana 56



Cantidad de pacientes	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg	Sitagliptina
OZEMPIC® 0.5 mg	409	383	382
OZEMPIC® 1 mg	409	378	387
Sitagliptina	407	387	407

HbA_{1c} media observada en la visita programada y estimación basada en la imputación múltiple (IM) de abandonos recuperados en la semana 56 con error estándar

Combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

En un ensayo de 56 semanas sin ocultación (NCT01885208), 813 pacientes con diabetes de tipo 2 en tratamiento con metformina solamente (49 %), metformina con sulfonilurea (45 %), u otro medicamento (6 %) fueron aleatorizados a recibir OZEMPIC® 1 mg una vez a la semana o exenatida 2 mg una vez a la semana. Los pacientes tenían una media de edad de 57 años y el 55 % eran hombres. La duración media de la diabetes de tipo 2 era de 9 años y la media del IMC era 34 kg/m². El 84 % eran blancos, el 7 % eran negros o afroamericanos y el 2 % eran asiáticos; el 24 % se identificó como de origen hispano o latino.

El tratamiento con OZEMPIC® 1 mg una vez a la semana durante 56 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA_{1c} en comparación con exenatida 2 mg una vez a la semana (consulte la tabla 5).

Tabla 5. Resultados en la semana 56 de un ensayo de OZEMPIC® en comparación con exenatida 2 mg una vez a la semana en pacientes adultos con diabetes de tipo 2 en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

	OZEMPIC® 1 mg	Exenatida LP 2 mg
Población por intención de tratar (N) ^a	404	405
HbA _{1c} (%)		
Valor inicial (media)	8.4	8.3
Cambio en la semana 56 ^b	-1.4	-0.9
Diferencia con la exenatida ^b [IC: 95 %]	-0.5 [-0.7, -0.3] ^c	
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA _{1c} <7 %	62	40
GPA (mg/dl)		
Valor inicial (media)	191	188
Cambio en la semana 56 ^b	-44	-34

^aLa población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados y expuestos. En la semana 56, el criterio principal de valoración de HbA_{1c} faltaba en el 9 % y el 11 % de los pacientes y durante el ensayo se inició tratamiento con medicamento de rescate en el 5 % y 10 % de los pacientes aleatorizados a recibir OZEMPIC® 1 mg y exenatida LP 2 mg, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron mediante imputación múltiple basada en los abandonos recuperados.

^bAnálisis por intención de tratar usando ANCOVA ajustado por valor inicial y por país.

^cp<0.0001 (bilateral) para superioridad, ajustado por multiplicidad.

La media de peso corporal al inicio era de 96.2 kg y 95.4 kg en el grupo de OZEMPIC® 1 mg y exenatida LP, respectivamente. Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 56 fueron -4.8 kg y -2.0 kg

en los grupos de OZEMPIC® 1 mg y exenatida LP, respectivamente. La diferencia con la exenatida LP (IC: 95 %) de OZEMPIC® 1 mg fue de -2.9 kg (-3.6, -2.1).

Combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

En un estudio de 30 semanas sin ocultación (NCT02128932), 1089 pacientes con diabetes de tipo 2 fueron aleatorizados a recibir OZEMPIC® 0.5 mg una vez a la semana, OZEMPIC® 1 mg una vez a la semana o insulina glargina una vez al día con un tratamiento de base de metformina (48 %) o metformina y sulfonilurea (51 %). Los pacientes tenían una media de edad de 57 años y el 53 % eran hombres. La duración media de la diabetes de tipo 2 era de 8.6 años y la media del IMC era 33 kg/m². El 77 % eran blancos, el 9 % eran negros o afroamericanos y el 11 % eran asiáticos; el 20 % se identificó como de origen hispano o latino.

Los pacientes asignados a recibir insulina glargina tenían una media de HbA_{1c} al inicio de 8.1 % y comenzaron con una dosis de 10 U una vez al día. Se realizaron ajustes a la dosis de insulina glargina a lo largo de todo el período del ensayo basados en la glucosa plasmática en ayunas automedida antes del desayuno, cuyo objetivo era de 71 a <100 mg/dl. Además, los investigadores podían ajustar la insulina glargina a su discreción entre las visitas del estudio. Solo al 26 % de los pacientes se les había ajustado la dosis hasta alcanzar el objetivo por el criterio principal de valoración en la semana 30, en cuyo momento la dosis media de insulina diaria era de 29 U por día.

El tratamiento con OZEMPIC® 0.5 mg y 1 mg una vez a la semana durante 30 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA_{1c} en comparación con la dosis ajustada de insulina glargina implementada en este protocolo de estudio (consulte la tabla 6).

Tabla 6. Resultados en la semana 30 de un ensayo de OZEMPIC® en comparación con insulina glargina en pacientes adultos con diabetes de tipo 2 en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg	Insulina glargina
Población por intención de tratar (N) ^a	362	360	360
HbA _{1c} (%)			
Valor inicial (media)	8.1	8.2	8.1
Cambio en la semana 30 ^b	-1.2	-1.5	-0.9
Diferencia con la insulina glargina ^b [IC: 95 %]	-0.3 [-0.5, -0.1] ^c	-0.6 [-0.8, -0.4] ^c	
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA _{1c} <7 %	55	66	40
GPA (mg/dl)			
Valor inicial (media)	172	179	174
Cambio en la semana 30 ^b	-35	-46	-37

^aLa población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados y expuestos. En la semana 30, el criterio principal de valoración de HbA_{1c} faltaba en el 8 %, 6 % y 6 % de los pacientes y durante el ensayo se inició tratamiento con medicamento de rescate en el 4 %, 3 % y 1 % de los pacientes aleatorizados a recibir OZEMPIC® 0.5 mg y OZEMPIC® 1 mg e insulina glargina, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron mediante imputación múltiple basada en los abandonos recuperados.

^bAnálisis por intención de tratar usando ANCOVA ajustado por valor inicial, país y factores de estratificación.

^cp<0.0001 (bilateral) para superioridad, ajustado por multiplicidad.

La media de peso corporal al inicio era de 93.7 kg, 94.0 kg, 92.6 kg en los grupos de OZEMPIC® 0.5 mg, OZEMPIC® 1 mg e insulina glargina, respectivamente. Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 30 fueron -3.2 kg, -4.7 kg y 0.9 kg en los grupos de OZEMPIC® 0.5 mg, OZEMPIC® 1 mg e insulina glargina, respectivamente. La diferencia con la insulina glargina (IC: 95 %) de OZEMPIC® 0.5 mg fue de -4.1 kg (-4.9, -3.3) y de OZEMPIC® 1 mg fue de -5.6 kg (-6.4, -4.8).

Combinación con insulina basal

En un ensayo con doble ocultación de 30 semanas (NCT02305381), 397 pacientes con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio fueron aleatorizados a recibir 0.5 mg de OZEMPIC® una vez a la semana, 1 mg de OZEMPIC® una vez a la semana o un placebo. Los pacientes con una HbA_{1c} ≤ 8.0 % al momento de la selección redujeron su dosis de insulina en un 20 % al comienzo del ensayo para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los pacientes tenían una media de edad de 59 años y el 56 % eran hombres. La duración media de la diabetes de tipo 2 era de 13 años y la media del IMC era 32 kg/m². El 78 % eran blancos, el 5 % eran negros o afroamericanos y el 17 % eran asiáticos; el 12 % se identificó como de origen hispano o latino.

El tratamiento con OZEMPIC® tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA_{1c} después de 30 semanas de tratamiento en comparación con el placebo (consulte la tabla 7).

Tabla 7. Resultados en la semana 30 de un ensayo de OZEMPIC® en pacientes adultos con diabetes de tipo 2 en combinación con insulina basal con o sin metformina

	Placebo	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg
Población por intención de tratar (N) ^a	133	132	131
HbA _{1c} (%)			
Valor inicial (media)	8.4	8.4	8.3
Cambio en la semana 30 ^b	-0.2	-1.3	-1.7
Diferencia con el placebo ^b [IC: 95 %]		-1.1 [-1.4, -0.8] ^c	-1.6 [-1.8, -1.3] ^c
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA _{1c} <7 %	13	56	73
GPA (mg/dl)			
Valor inicial (media)	154	161	153
Cambio en la semana 30 ^b	-8	-28	-39

^aLa población por intención de tratar incluye todos los pacientes aleatorizados y expuestos. En la semana 30, el criterio principal de valoración de HbA_{1c} faltaba en el 7 %, 5 % y 5 % de los pacientes y durante el ensayo se inició tratamiento con medicamento de rescate en el 14 %, 2 % y 1 % de los pacientes aleatorizados a recibir placebo, OZEMPIC® 0.5 mg y OZEMPIC® 1 mg, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron mediante imputación múltiple basada en los abandonos recuperados.

^bAnálisis por intención de tratar usando ANCOVA ajustado por valor inicial, país y factores de estratificación.

^cp<0.0001 (bilateral) para superioridad, ajustado por multiplicidad.

La media de peso corporal al inicio era de 89.9 kg, 92.7 kg y 92.5 kg en los grupos del placebo, OZEMPIC® 0.5 mg y OZEMPIC® 1 mg, respectivamente. Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 30 fueron -1.2 kg, -3.5 kg y -6.0 kg en los grupos del placebo, OZEMPIC® 0.5 mg y OZEMPIC® 1 mg, respectivamente. La diferencia con el placebo (IC: 95 %) de OZEMPIC® 0.5 mg fue de -2.2 kg (-3.4, -1.1), y de OZEMPIC® 1 mg fue de -4.7 kg (-5.8, -3.6).

14.4 Ensayo de resultados cardiovasculares de OZEMPIC® en pacientes con diabetes de tipo 2

SUSTAIN 6 (NCT01720446) fue un ensayo de 104 semanas, con doble ocultación en el cual 3,297 pacientes con diabetes de tipo 2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares fueron aleatorizados a recibir OZEMPIC® 0.5 mg una vez a la semana, OZEMPIC® 1 mg una vez a la semana o un placebo, además del tratamiento habitual. En total, 2,735 (83 %) de los pacientes tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares y 562 (17 %) tenían alto riesgo pero no tenían enfermedades cardiovasculares diagnosticadas. La media de edad al inicio era de 65 años, y el 61 % eran hombres. La duración media de la diabetes de tipo 2 era de 13.9 años y la media del IMC era 33 kg/m². El 83 % eran blancos, el 7 % eran negros o afroamericanos y el 8 % eran asiáticos; el 16 % se identificó como de origen hispano o latino. Las enfermedades concomitantes de los pacientes en este ensayo incluían, entre otras, insuficiencia cardíaca (24 %), hipertensión (93 %), antecedentes de ACV isquémico (12 %) y antecedentes de infarto de miocardio (33 %).

En total, el 98.0 % de los pacientes concluyó el ensayo y al final del ensayo se conocía el estado vital del 99.6 %. El criterio principal de valoración compuesto fue el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento adverso cardiovascular grave (MACE, por sus siglas en inglés): muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ACV no mortal. El criterio secundario de valoración fue el tiempo desde la aleatorización hasta el primer episodio de un desenlace clínico cardiovascular compuesto expandido, definido como MACE, revascularización (coronaria y periférica), angina inestable que requiriese hospitalización u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El número total de criterios principales de valoración compuestos MACE fue 254 (108 [6.6 %] con OZEMPIC® y 146 [8.9 %] con el placebo). No se observó un mayor riesgo de MACE con OZEMPIC®.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

OZEMPIC® se comercializa en forma de solución transparente e incolora para inyección que contiene 2 mg de semaglutide en una pluma inyectora precargada de 1.5 ml (1.34 mg/ml), desechable, para uso de un solo paciente, en las siguientes configuraciones de envase:

Caja de 1 pluma (NDC 0169-4132-12)

- La pluma administra dosis de 0.25 mg o 0.5 mg por inyección
- 6 agujas NovoFine® Plus
- Para iniciar el tratamiento a la dosis de 0.25 mg y el tratamiento de mantenimiento a la dosis de 0.5 mg

Caja de 2 plumas (NDC 0169-4136-02)

- La pluma administra dosis de 1 mg por inyección
- 4 agujas NovoFine® Plus
- Para el tratamiento de mantenimiento a la dosis de 1 mg únicamente

Cada pluma de OZEMPIC® es para uso de un solo paciente. Nunca comparta una pluma de OZEMPIC® con otros pacientes, aunque se cambie la aguja (consulte Advertencias y precauciones [5.4]).

Almacenamiento recomendado

Antes de usarlo por primera vez, OZEMPIC® debe guardarse en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) (tabla 8). No lo guarde en el congelador ni directamente junto al elemento refrigerante del refrigerador. No congele OZEMPIC® y no use OZEMPIC® si ha estado congelado.

Tras el primer uso, la pluma de OZEMPIC® puede guardarse durante 56 días a temperatura ambiente controlada (entre 59 °F y 86 °F; entre 15 °C y 30 °C) o en el refrigerador (entre 36 °F y 46 °F; entre 2 °C y 8 °C). No la congele. Mantenga la pluma tapada mientras no esté en uso. OZEMPIC® debe protegerse del calor y la luz solar excesivos.

Siempre se debe retirar y desechar la aguja de manera segura después de cada inyección, y se debe guardar la pluma de OZEMPIC® sin una aguja de inyección colocada. Siempre use una aguja nueva para cada inyección.

Las condiciones de almacenamiento se resumen en la tabla 8:

Tabla 8 Condiciones de almacenamiento recomendadas para la pluma de OZEMPIC®

Antes del primer uso	Después del primer uso	
Refrigerado 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C)	Temperatura ambiente 59 °F a 86 °F (15 °C a 30 °C)	Refrigerado 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C)
Hasta la fecha de vencimiento	56 días	

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. (Guía del medicamento e instrucciones de uso).

Riesgo de tumores de células C de la tiroides

Informe a los pacientes que semaglutide causa tumores de células C de la tiroides en roedores y que no se ha determinado cuál es la significación de este hallazgo para los seres humanos. Se debe aconsejar a los pacientes que informen al médico si tienen síntomas de tumores tiroideos (p. ej., un bulto en el cuello, ronquera, disfagia o disnea) (consulte el recuadro de advertencias y la sección Advertencias y precauciones [5.1]).

Pancreatitis

Informe a los pacientes del posible riesgo de pancreatitis. Indique a los pacientes que dejen de usar OZEMPIC® de inmediato y que se pongan en contacto con su médico si se sospecha de pancreatitis (dolor abdominal intenso que puede irradiarse a la espalda, y que puede ir acompañado o no de vómitos) (consulte Advertencias y precauciones [5.2]).

Complicaciones de la retinopatía diabética

Indique a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si presentan cambios en la vista durante el tratamiento con OZEMPIC® (consulte Advertencias y precauciones [5.3]).

Nunca comparta una pluma de OZEMPIC® con otros pacientes

Advierta a los pacientes que nunca deben compartir una pluma de OZEMPIC® con otra persona, incluso si se cambia la aguja, ya que hacerlo implica un riesgo de contagio de microbios patógenos de transmisión sanguínea (consulte Advertencias y precauciones [5.4]).

Deshidratación e insuficiencia renal

Advierta a los pacientes tratados con OZEMPIC® del posible riesgo de deshidratación debido a reacciones adversas gastrointestinales y que tomen precauciones para evitar deshidratarse. Informe a los pacientes del posible riesgo de agravamiento del funcionamiento renal y explíqueles cuáles son los signos y síntomas asociados a la insuficiencia renal, así como la posibilidad de recibir diálisis como intervención médica si presentan insuficiencia renal (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*).

Reacciones de hipersensibilidad

Indique a los pacientes que suspendan el tratamiento con OZEMPIC® y consulten al médico cuanto antes si presentan síntomas de una reacción de hipersensibilidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*).

Embarazo

Advierta a las embarazadas del posible riesgo para el feto. Advierta a las mujeres que deben informar a su médico si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1], [8.3]*).

Instrucciones

Informe a los pacientes de los posibles riesgos y beneficios de OZEMPIC® y de las modalidades terapéuticas alternativas. Informe a los pacientes de la importancia de seguir las instrucciones en cuanto a la dieta, realizar actividad física con regularidad, medirse la glucemia y hacerse análisis de A_{1c} periódicamente, saber reconocer y tratar la hipoglucemia y la hiperglucemia, y someterse a evaluaciones para detectar complicaciones de la diabetes. Advierta a los pacientes que consulten al médico cuanto antes durante períodos de exigencia física, como al tener fiebre, un traumatismo o una infección, o al someterse a una operación, ya que las necesidades de medicación pueden cambiar.

Advierta a los pacientes que los efectos secundarios más comunes de OZEMPIC® son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y estreñimiento. Informe a los pacientes que las náuseas, los vómitos y la diarrea son más comunes al empezar el tratamiento con OZEMPIC®, pero que disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes.

Indique a los pacientes que vuelvan a leer la Guía del medicamento cada vez que reabastezcan la receta.

Informe a los pacientes que si omiten una dosis, deben administrársela lo antes posible, dentro de los 5 días de haber omitido la dosis. Si han pasado más de 5 días, no se deben administrar la dosis omitida y la siguiente dosis debe administrarse el día que estaba programada. En cada caso, informe a los pacientes que reanuden su esquema de administración semanal habitual (*consulte Posología y administración [2.1]*).

Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

Para obtener información sobre OZEMPIC® póngase en contacto con:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536
1-888-693-6742

Fecha de publicación: diciembre de 2017
Versión: 1

OZEMPIC® y NovoFine® son marcas registradas de Novo Nordisk A/S.

INFORMACIÓN SOBRE LA PATENTE:

<http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

© 2018 Novo Nordisk
USA18SEM01091 4/2018



<p align="center">Guía del medicamento OZEMPIC® (semaglutide) injection, para uso subcutáneo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Puede cambiar el día de la semana que usa OZEMPIC® siempre que se haya administrado la última dosis 2 días antes o más.
<p>No comparta su pluma de OZEMPIC® con otras personas, aunque se haya cambiado la aguja. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si omite una dosis de OZEMPIC®, adminístresela lo antes posible, dentro de los 5 días de haber omitido la dosis. Si han pasado más de 5 días, no se administre la dosis omitida y adminístrese la siguiente dosis el día que estaba programada.
<p>Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a usar OZEMPIC® y cada vez que renueve la receta. Es posible que haya información nueva. Esta información no sustituye una consulta con su proveedor de atención médica para hablar sobre su afección o su tratamiento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • OZEMPIC® puede usarse con o sin alimentos. • No mezcle la insulina y OZEMPIC® en la misma inyección.
<p>¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OZEMPIC®? OZEMPIC® puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posibles tumores en la tiroides, incluso cáncer. Informe a su proveedor de atención médica si encuentra un bulto o hinchazón en el cuello, o si tiene ronquera, dificultad para tragar o falta de aliento. Podrían ser síntomas de cáncer de tiroides. En estudios realizados con roedores, OZEMPIC® y otros medicamentos que actúan como OZEMPIC® causaron tumores en la tiroides, incluso cáncer de tiroides. No se sabe si OZEMPIC® causará tumores en la tiroides o un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (CMT) en las personas. • No use OZEMPIC® si usted o algún miembro de su familia ha tenido un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (CMT) o si tiene una afección del sistema endocrino llamada síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede aplicar una inyección de OZEMPIC® e insulina en la misma zona del cuerpo (p. ej., la zona del abdomen), pero no una junto a otra. • Cambie (alterne) el lugar de la inyección con cada inyección. No use el mismo lugar para cada inyección. • Mídase los niveles de azúcar en la sangre como le indique su proveedor de atención médica. • Siga la dieta y el programa de ejercicios que le hayan indicado mientras use OZEMPIC®. • Consulte a su proveedor de atención médica sobre cómo prevenir, reconocer y tratar el azúcar en la sangre baja (hipoglucemia), el azúcar en la sangre alta (hiperglucemia) y los problemas que pueda tener a causa de la diabetes. • Su proveedor de atención médica le vigilará la diabetes mediante análisis de sangre periódicos que incluirán sus niveles de azúcar en la sangre y de hemoglobina A1C. • No comparta su pluma de OZEMPIC® con otras personas, aunque se haya cambiado la aguja. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.
<p>¿Qué es OZEMPIC®? OZEMPIC® es un medicamento inyectable de venta con receta para adultos con diabetes de tipo 2 que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • si se usa conjuntamente con dieta y ejercicio puede mejorar el nivel de azúcar (glucosa) en la sangre. • No se recomienda OZEMPIC® como primera opción de medicamento para tratar la diabetes. • Se desconoce si OZEMPIC® se puede usar en pacientes que tuvieron pancreatitis. • OZEMPIC® no es un sustituto de la insulina y no es para usar en personas con diabetes de tipo 1 ni en personas con cetocidosis diabética. • Se desconoce si OZEMPIC® es seguro y eficaz en menores de 18 años. 	<p>Podría ser necesario cambiar su dosis de OZEMPIC® y de otros medicamentos para la diabetes debido a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • un cambio en el nivel de actividad física o ejercicio, aumento o pérdida de peso, aumento del estrés, enfermedad, cambio en la alimentación, fiebre, traumatismo, infección, operación quirúrgica o a causa de otros medicamentos que use.
<p>No use OZEMPIC® si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • usted o algún miembro de su familia ha tenido un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (CMT) o si tiene una afección del sistema endocrino llamada síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2). • es alérgico a semaglutide o a cualquiera de los ingredientes de OZEMPIC®. Puede consultar una lista completa de los ingredientes de OZEMPIC® al final de esta Guía del medicamento. 	<p>¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OZEMPIC®? OZEMPIC® puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:</p>
<p>Antes de usar OZEMPIC®, informe a su proveedor de atención médica si tiene alguna otra afección médica, incluso lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiene o ha tenido problemas de páncreas o riñones. • tiene antecedentes de retinopatía diabética. • está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si OZEMPIC® les hace daño a los bebés en gestación. Si planea quedar embarazada, debe dejar de usar OZEMPIC® 2 meses antes de quedar embarazada. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de controlar su azúcar en la sangre si planea quedar embarazada o durante el embarazo. • está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si OZEMPIC® pasa a la leche materna. Debe hablar con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé mientras use OZEMPIC®. 	<ul style="list-style-type: none"> • Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OZEMPIC®?” • inflamación del páncreas (pancreatitis). Deje de usar OZEMPIC® y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene un dolor intenso en la zona del estómago (abdomen) que persiste, con o sin vómitos. Es posible que sienta el dolor desde el abdomen hacia la espalda. • cambios en la vista. Informe a su proveedor de atención médica si nota algún cambio en la vista durante el tratamiento con OZEMPIC®. • nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Su riesgo de que le baje el azúcar en la sangre puede ser mayor si usa OZEMPIC® junto con otro medicamento que pueda hacer que le baje el azúcar en la sangre, como una sulfonilurea o insulina. Algunos de los síntomas y signos de un nivel bajo de azúcar en la sangre pueden ser: <ul style="list-style-type: none"> ◦ mareo o leve aturdimiento ◦ visión borrosa ◦ ansiedad, irritabilidad o cambios de humor ◦ sudoración ◦ habla arrastrada ◦ hambre ◦ confusión o somnolencia ◦ temblor ◦ debilidad ◦ dolor de cabeza ◦ latidos cardíacos rápidos ◦ agitación • problemas renales (insuficiencia renal). En personas con problemas renales, la diarrea, las náuseas y los vómitos pueden causar pérdida de líquidos (deshidratación), lo que puede empeorar los problemas renales. Es importante que beba líquidos para disminuir la probabilidad de deshidratarse. • reacciones alérgicas graves. Deje de usar OZEMPIC® y procure atención médica de inmediato si tiene cualquiera de los síntomas de una reacción alérgica grave, como picazón, sarpullido o dificultad para respirar.
<p>Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que use, incluidos los de venta con y sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. OZEMPIC® puede alterar la acción de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden alterar la acción de OZEMPIC®.</p> <p>Antes de usar OZEMPIC®, hable con su proveedor de atención médica sobre los niveles bajos de azúcar en la sangre y cómo tratarlos. Informe a su proveedor de atención médica si está usando otros medicamentos para tratar la diabetes, como insulina o sulfonilureas. Sepa qué medicamentos usa. Tenga una lista de sus medicamentos y muéstrésela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.</p>	<p>Los efectos secundarios más comunes de OZEMPIC® son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y estreñimiento.</p> <p>Hable con su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de OZEMPIC®.</p> <p>Llame a su médico para que lo aconseje sobre los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.</p>
<p>¿Cómo debo usar OZEMPIC®?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lea las Instrucciones de uso que vienen con OZEMPIC®. • Use OZEMPIC® exactamente como le indique su proveedor de atención médica. • Su proveedor de atención médica debe mostrarle cómo usar OZEMPIC® antes de que lo use por primera vez. • OZEMPIC® se inyecta bajo la piel (por vía subcutánea) en la zona del estómago (abdomen), un muslo o un brazo. No se inyecte OZEMPIC® en un músculo (por vía intramuscular) o una vena (por vía intravenosa). • Use OZEMPIC® una vez a la semana, siempre el mismo día de la semana, a cualquier hora del día. 	<p>Información general sobre el uso seguro y eficaz de OZEMPIC®.</p> <p>Los medicamentos a veces se recetan para otros fines distintos a los mencionados en la Guía del medicamento. No use OZEMPIC® para una afección para la cual no fue recetado. No les dé OZEMPIC® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño.</p> <p>Puede pedirle al farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre OZEMPIC® redactada para profesionales de la salud.</p> <p>Para obtener más información, visite OZEMPIC.com o llame al 1-888-693-6742.</p>
<p>¿Cuáles son los ingredientes de OZEMPIC®? Ingrediente activo: semaglutide Excipientes: dihidrato de fosfato disódico, propilenglicol, fenol y agua para inyección</p>	<p>Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.</p>

Instrucciones de uso
OZEMPIC®

(semaglutide) injection
dosis de 0.25 mg o 0.5 mg

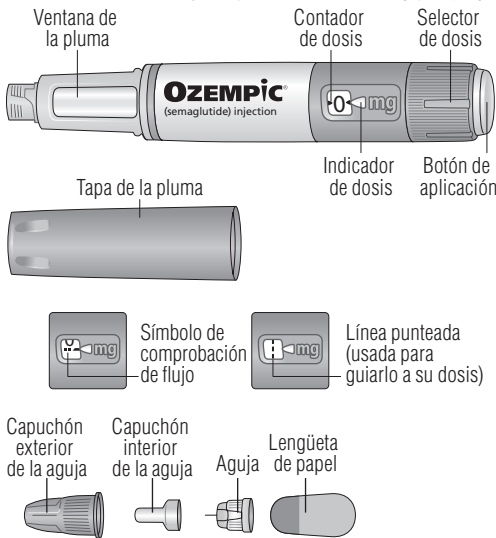
(la pluma administra dosis de 0.25 mg o 0.5 mg)

- **Lea atentamente estas instrucciones antes de usar la pluma de OZEMPIC®.**
- **No use la pluma antes de que su proveedor de atención médica le haya enseñado a usarla.** Asegúrese de que sabe cómo aplicarse una inyección con la pluma antes de comenzar el tratamiento.
- **No comparta su pluma de OZEMPIC® con otras personas, aunque se haya cambiado la aguja. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.**
- ▲ **Si usted es una persona no vidente o tiene mal la vista y no puede leer el contador de dosis de la pluma, no utilice esta pluma sin ayuda.** Pida ayuda a una persona que vea bien y que haya aprendido a usar la pluma de OZEMPIC®.
- **Comience examinando la pluma para verificar que contiene OZEMPIC®, luego mire las ilustraciones que aparecen a continuación para familiarizarse con las distintas piezas de la pluma y la aguja.**
- **La pluma es una pluma precargada con selector de dosis.** Contiene 2 mg de semaglutide, y puede seleccionar dosis de 0.25 mg o 0.5 mg. La pluma se debe usar con agujas desechables **NovoFine® Plus** o **NovoFine®** de hasta 8 mm de longitud.
- Las agujas desechables NovoFine® Plus 32 G 4 mm vienen incluidas.
- **Siempre use una aguja nueva para cada inyección.**

Suministros que necesitará para administrarse la inyección de OZEMPIC®:

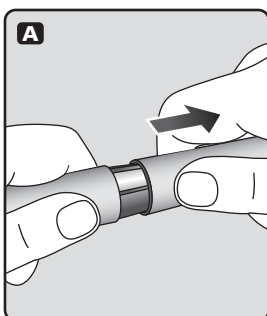
- pluma de OZEMPIC®
- una nueva aguja NovoFine® Plus o NovoFine®
- un algodón con alcohol
- un recipiente para objetos punzocortantes para poder desechar las plumas de OZEMPIC® y agujas usadas. **Consulte "Cómo desechar las plumas de OZEMPIC® y las agujas usadas" al final de estas instrucciones.**

Pluma de OZEMPIC® y aguja NovoFine® Plus (ejemplo)

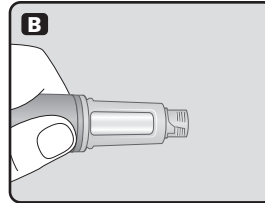


Paso 1:
Prepare la pluma con una aguja nueva

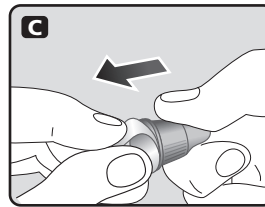
- **Lávese las manos** con agua y jabón.
- **Revise el nombre y la etiqueta de color de la pluma, para asegurarse de que contenga OZEMPIC®.** Esto es sumamente importante si usa más de un tipo de medicamento.
- **Quite la tapa de la pluma.**



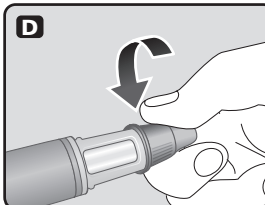
- **Verifique que el contenido de la pluma de OZEMPIC® sea transparente e incoloro.** Mire a través de la ventana de la pluma. Si el contenido de OZEMPIC® tiene aspecto turbio, no use la pluma.



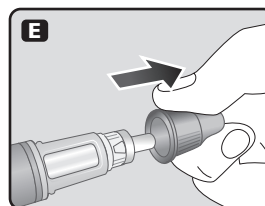
- **Tome una aguja nueva** y quite la lengüeta de papel.



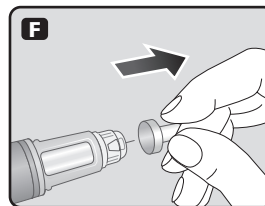
- **Coloque la aguja directamente sobre la pluma. Gírela hasta que quede ajustada.**



- **Retire el capuchón exterior de la aguja.** No lo deseche.



- **Retire el capuchón interior de la aguja y deséchelo.** Puede aparecer una gota de OZEMPIC® en la punta de la aguja. Esto es normal, pero aun así debe verificar el flujo de OZEMPIC® si está usando una pluma nueva por primera vez.



▲ **Siempre use una aguja nueva para cada inyección.**

Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, fugas de OZEMPIC® y agujas obstruidas que puedan hacer que se administre una dosis incorrecta.

No vuelva a utilizar las agujas ni las comparta con otras personas. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

Nunca use una aguja torcida o dañada.

No coloque una aguja nueva en la pluma hasta que esté listo para inyectarse.

Paso 2:
Verifique el flujo de OZEMPIC® con cada pluma nueva

- **Verifique el flujo de OZEMPIC® antes de la primera inyección con cada pluma nueva.** Si su pluma de OZEMPIC® ya está en uso, continúe con el paso 3 "Selección de la dosis".
- **Gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis muestre el símbolo de comprobación de flujo (☼).**



- **Sostenga la pluma con la aguja apuntando hacia arriba. Presione y mantenga presionado el botón de aplicación hasta que el contador de dosis muestre "0".** El "0" debe quedar alineado con el indicador de dosis.

Aparecerá una gota de OZEMPIC® en la punta de la aguja.

- **Si no aparece una gota,** repita el paso 2 como se muestra en las figuras G y H hasta 6 veces. Si aún no sale una gota, cambie de aguja y repita el paso 2 como se muestra en las figuras G y H una vez más.

No use la pluma si aun así no aparece una gota de OZEMPIC®. Llame a Novo Nordisk al 1-888-693-6742.

- ▲ **Siempre verifique que aparezca una gota** en la punta de la aguja antes de usar una pluma nueva por primera vez. Esto asegura que el contenido de OZEMPIC® fluya.

Si no aparece una gota, **no** se estará inyectando ninguna dosis de OZEMPIC®, aunque el contador de dosis se mueva. **Esto puede significar que la aguja está obstruida o dañada.**

Puede quedar una pequeña gota en la punta de la aguja, pero no se inyectará.

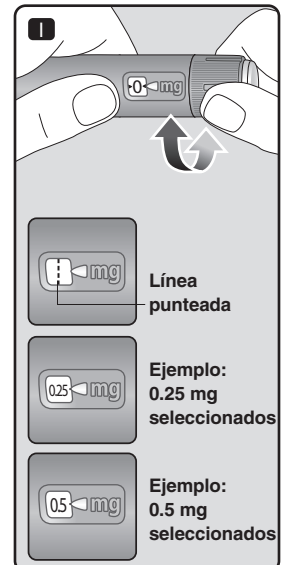
Solo verifique el flujo de OZEMPIC® antes de la primera inyección con cada pluma nueva.

Paso 3:
Seleccione la dosis

- **Continúe girando el selector de dosis hasta que el contador muestre su dosis (0.25 mg o 0.5 mg).**

La línea punteada en el contador de dosis (:) lo guiará hasta su dosis.

Asegúrese de saber cuál es la dosis de OZEMPIC® que tiene que usar. Si selecciona la dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia adelante o hacia atrás hasta seleccionar la dosis correcta.



- ▲ **Siempre use el contador de dosis y el indicador de dosis para ver cuántos mg selecciona.**

Oírá un "clic" cada vez que gire el selector de dosis. **No seleccione la dosis contando el número de clics que oye.**

Con el selector de dosis solo se pueden seleccionar dosis de 0.25 mg o 0.5 mg. La dosis seleccionada debe estar exactamente alineada con el indicador de dosis para obtener la dosis correcta.

El selector de dosis cambia la dosis. **Solo el contador de dosis y el indicador de dosis mostrarán cuántos mg seleccionó para cada dosis.**

Puede seleccionar 0.25 mg o 0.5 mg para cada dosis. Cuando la pluma contenga menos de 0.5 mg o 0.25 mg, el contador de dosis se detendrá antes de que se muestre 0.5 mg o 0.25 mg.

El selector de dosis hace un clic diferente cuando se gira hacia adelante, hacia atrás o cuando pasa del número de mg que quedan. No cuente los clics de la pluma.

¿Cuánto OZEMPIC® queda?

- Para ver cuánto OZEMPIC® queda en la pluma, use el contador de dosis:

Gire el selector de dosis hasta que el **contador de dosis** se detenga.

- Si muestra 0.5, quedan **al menos 0.5 mg** en la pluma. Si el **contador de dosis se detiene antes de 0.5 mg**, significa que no queda suficiente OZEMPIC® para una dosis completa de 0.5 mg.

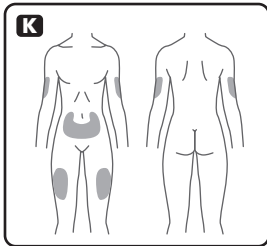
- Si se detiene en 0.25, significa que quedan **0.25 mg** en la pluma. Si el **contador de dosis se detiene antes de 0.25 mg**, significa que no queda suficiente OZEMPIC® para una dosis completa de 0.25 mg.

Si no queda suficiente OZEMPIC® en la pluma para una dosis completa, no la use. Use una pluma de OZEMPIC® nueva.

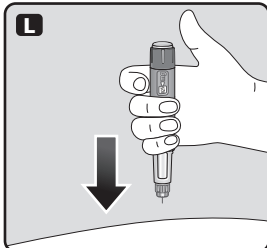
Paso 4:

Inyecte la dosis

- Elija un lugar para la inyección y limpie la piel con un algodón embebido en alcohol. Deje que se seque el lugar de inyección antes de inyectarse la dosis (consulte la figura K).

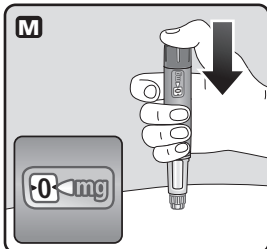


- Inserte la aguja en la piel como le enseñó su proveedor de atención médica.
- Asegúrese de poder ver el contador de dosis. No lo cubra con los dedos. Esto podría impedir la inyección.



- Presione y mantenga presionado el botón de aplicación hasta que el contador de dosis muestre "0".

El "0" debe quedar alineado con el indicador de dosis. En ese momento puede que oiga o sienta un clic.



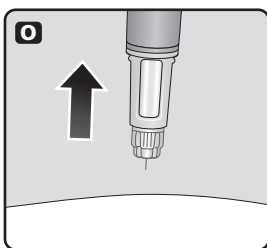
- Mantenga la aguja bajo la piel después de que el contador de dosis haya vuelto a "0" y cuente lentamente hasta 6.

Si saca la aguja antes de tiempo, es posible que vea salir un chorro de OZEMPIC® por la punta de la aguja. Si eso sucede, no se administrará la dosis completa.



- Saque la aguja de la piel.

Si aparece sangre en el lugar de la inyección, presione ligeramente. No frote la zona.



- Siempre mire el contador de dosis para saber cuántos mg se inyecta. Mantenga presionado el botón de aplicación hasta que el contador de dosis muestre "0".

¿Cómo saber si una aguja está obstruida o dañada?

- Si no aparece el 0 en el contador de dosis después de mantener presionado continuamente el botón de aplicación, es posible que la aguja que utilizó esté obstruida o dañada.
- Si esto sucede, **no** habrá recibido **ninguna** cantidad de OZEMPIC® aunque el contador de dosis se haya movido de la dosis original que usted marcó.

¿Qué hacer cuando una aguja está bloqueada?

Cambie la aguja como se explica en el paso 5, y repita todos los pasos comenzando por el paso 1: **"Prepare la pluma con una aguja nueva"**. Asegúrese de seleccionar la dosis completa que necesita.

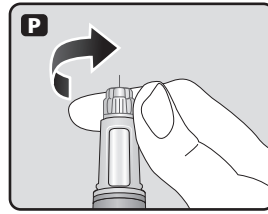
Nunca toque el contador de dosis mientras se inyecta. Esto podría impedir la inyección.

Después de la inyección, es posible que vea una gota de OZEMPIC® en la punta de la aguja. Eso es normal y no afecta a la dosis.

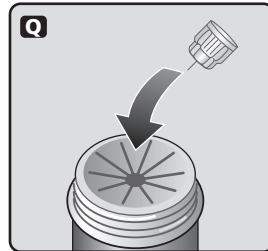
Paso 5:

Después de la inyección

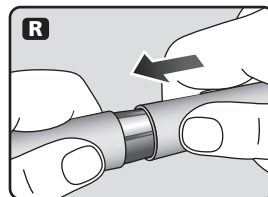
- Quite con cuidado la aguja de la pluma. No vuelva a tapar la aguja, para evitar pincharse.



- Coloque la aguja en un recipiente para objetos punzocortantes inmediatamente a fin de reducir el riesgo de pinchazos. Lea **"Cómo desechar las plumas de OZEMPIC® y agujas usadas"** a continuación para ver más información sobre cómo desechar las plumas y agujas de la manera correcta.
- Colóquela la tapa a la pluma después de cada uso para proteger OZEMPIC® de la luz.



- Si no tiene un recipiente para objetos punzocortantes, utilice el método de tapar la aguja con una mano. Deslice con cuidado la aguja dentro de su capuchón exterior. Deseche la aguja en un recipiente para objetos punzocortantes lo antes posible.



- **Jamás vuelva a tapar la aguja con el capuchón interior.** Podría pincharse con la aguja.

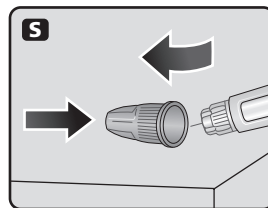
Siempre retire la aguja de la pluma.

Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, fugas de OZEMPIC® y agujas obstruidas que puedan hacer que se administre una dosis incorrecta. Si la aguja está obstruida, **no** se inyectará ninguna cantidad de OZEMPIC®.

Siempre deseche la aguja después de cada inyección.

Cómo desechar las plumas de OZEMPIC® y agujas usadas:

- Inmediatamente después de usarlas, coloque la pluma de OZEMPIC® y la aguja usadas en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA.
- Si no tiene un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente que:
 - esté hecho de plástico de alta resistencia;
 - se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a los pinchazos, de modo que los objetos punzocortantes no puedan salir;
 - se mantenga vertical y estable durante el uso;
 - sea resistente a las fugas;
 - esté debidamente etiquetado para advertir sobre la presencia de residuos peligrosos dentro del recipiente.



- Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las normas de su comunidad para desecharlo correctamente. Es posible que haya leyes estatales o locales que indiquen cómo desechar las agujas y jeringas usadas. Para obtener más información sobre cómo desechar objetos punzocortantes de manera segura, y para obtener información específica sobre cómo desecharlos en el estado en que vive, visite el sitio web de la FDA: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>

- No deseche el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura común, a menos que las normas de su comunidad lo permitan. No recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.
- Deseche OZEMPIC® de manera segura cuando haya pasado la fecha de vencimiento o ya no lo necesite.

▲ Importante:

- Quienes cuiden del paciente **deben tener mucho cuidado al manipular agujas usadas**, para evitar pincharse accidentalmente y contagiarse infecciones.
- Jamás use una jeringa para extraer OZEMPIC® de la pluma.
- Siempre lleve consigo una pluma demás y agujas nuevas adicionales, por si se pierde o se daña alguna.
- Siempre mantenga la pluma y las agujas fuera del alcance de otras personas, especialmente niños.
- Siempre tenga la pluma consigo. No la deje en un automóvil ni en otro lugar en el que pueda calentarse o enfriarse demasiado.

Cómo cuidar de su pluma

- No deje caer la pluma ni la golpee contra superficies duras. Si se le cae o sospecha que hay un problema, inserte una aguja nueva y verifique el flujo de OZEMPIC® antes de inyectarse.
- No intente reparar ni desarmar la pluma.
- No exponga la pluma a polvo, suciedad o líquido.
- No intente lavar, sumergir o lubricar la pluma. Si es necesario, límpiela con detergente suave en un paño humedecido.

¿Cómo debo guardar la pluma de OZEMPIC®?

- Guarde sus plumas de OZEMPIC® nuevas y sin usar en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C).
- Guarde la pluma en uso durante 56 días a una temperatura inferior a 86 °F (30 °C) o en el refrigerador a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C).
- Debe desechar la pluma de OZEMPIC® que está usando después de 56 días, incluso si todavía queda OZEMPIC® en la pluma.
- No congele OZEMPIC®. No use OZEMPIC® si ha estado congelado.
- Las plumas de OZEMPIC® sin usar pueden usarse hasta la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta, siempre que se guarden en el refrigerador.
- Mantenga OZEMPIC® alejado del calor y fuera de la luz.
- Mantenga la pluma tapada mientras no esté en uso.
- Mantenga OZEMPIC® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Para obtener más información, visite www.OZEMPIC.com.

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Dinamarca

Para obtener información sobre OZEMPIC® póngase en contacto con:

Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536
1-888-693-6742

Publicado: 12/2017

Versión: 1

OZEMPIC® y NovoFine® son marcas registradas de Novo Nordisk A/S.

Información sobre la PATENTE: <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

© 2018 Novo Nordisk



Instrucciones de uso
OZEMPIC®
(semaglutide) injection
dosis de 1 mg

(cada pluma administra dosis de 1 mg solamente)

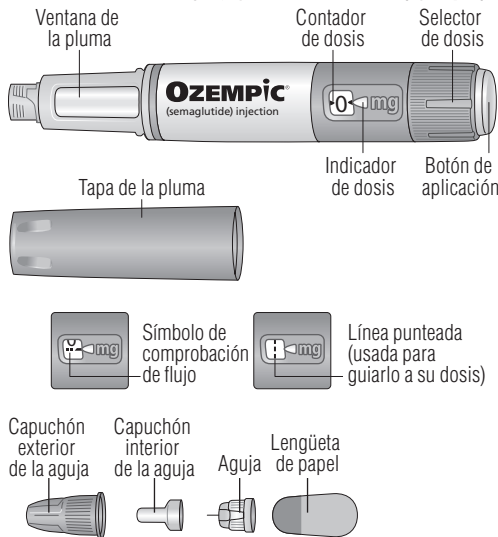
- **Lea atentamente estas instrucciones antes de usar la pluma de OZEMPIC®.**
- **No use la pluma antes de que su proveedor de atención médica le haya enseñado a usarla.** Asegúrese de que sabe cómo aplicarse una inyección con la pluma antes de comenzar el tratamiento.
- **No comparta su pluma de OZEMPIC® con otras personas, aunque se haya cambiado la aguja. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.**
- ▲ **Si usted es una persona no vidente o tiene mal la vista y no puede leer el contador de dosis de la pluma, no utilice esta pluma sin ayuda.** Pida ayuda a una persona que vea bien y que haya aprendido a usar la pluma de OZEMPIC®.
- **Comience examinando la pluma para verificar que contiene OZEMPIC®, luego mire las ilustraciones que aparecen a continuación para familiarizarse con las distintas piezas de la pluma y la aguja.**
- **La pluma es una pluma precargada con selector de dosis.** Contiene 2 mg de semaglutide, y puede seleccionar dosis de 1 mg. La pluma se debe usar con agujas desechables **NovoFine® Plus o NovoFine®** de hasta 8 mm de longitud.
- Las agujas desechables NovoFine® Plus 32 G 4 mm vienen incluidas.
- **Siempre use una aguja nueva para cada inyección.**

Suministros que necesitará para administrarse la inyección de OZEMPIC®:

- pluma de OZEMPIC® dosis de 1 mg
- una nueva aguja NovoFine® Plus o NovoFine®
- un algodón con alcohol
- un recipiente para objetos punzocortantes para poder desechar las plumas de OZEMPIC® y agujas usadas

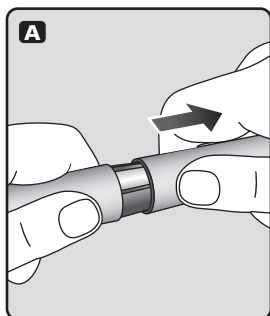
Consulte "Cómo desechar las plumas de OZEMPIC® y las agujas usadas" al final de estas instrucciones.

Pluma de OZEMPIC® y aguja NovoFine® Plus (ejemplo)

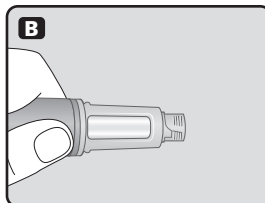


Paso 1:
Prepare la pluma con una aguja nueva

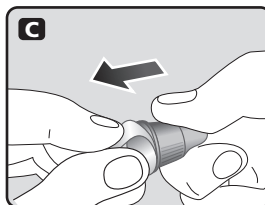
- **Lávese las manos** con agua y jabón.
- **Revise el nombre y la etiqueta de color** de la pluma, para asegurarse de que contenga OZEMPIC®. Esto es sumamente importante si usa más de un tipo de medicamento.
- **Quite la tapa de la pluma.**



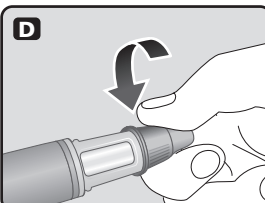
- **Verifique que el contenido de la pluma de OZEMPIC® sea transparente e incoloro.** Mire a través de la ventana de la pluma. Si el contenido de OZEMPIC® tiene aspecto turbio, no use la pluma.



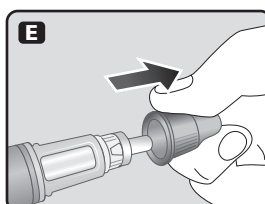
- **Tome una aguja nueva** y quite la lengüeta de papel.



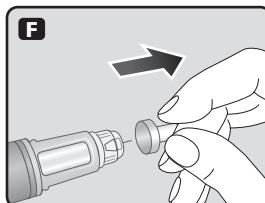
- **Coloque la aguja directamente sobre la pluma. Gírela hasta que quede ajustada.**



- **Retire el capuchón exterior de la aguja.** No lo deseche.



- **Retire el capuchón interior de la aguja y deséchelo.** Puede aparecer una gota de OZEMPIC® en la punta de la aguja. Esto es normal, pero aun así debe verificar el flujo de OZEMPIC® si está usando una pluma nueva por primera vez.



- ▲ **Siempre use una aguja nueva para cada inyección.** Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, fugas de OZEMPIC® y agujas obstruidas que puedan hacer que se administre una dosis incorrecta.

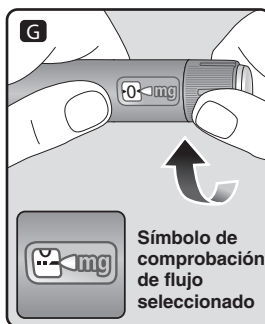
No vuelva a utilizar las agujas ni las comparta con otras personas. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

Nunca use una aguja torcida o dañada.

No coloque una aguja nueva en la pluma hasta que esté listo para inyectarse.

Paso 2:
Verifique el flujo de OZEMPIC® con cada pluma nueva

- **Verifique el flujo de OZEMPIC® antes de la primera inyección con cada pluma nueva.** Si su pluma de OZEMPIC® ya está en uso, continúe con el paso 3 "Selección de la dosis".
- **Gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis muestre el símbolo de comprobación de flujo (☼).**



- **Sostenga la pluma con la aguja apuntando hacia arriba. Presione y mantenga presionado el botón de aplicación** hasta que el contador de dosis muestre "0". El "0" debe quedar alineado con el indicador de dosis.

Aparecerá una gota de OZEMPIC® en la punta de la aguja.

- **Si no aparece una gota,** repita el paso 2 como se muestra en las figuras G y H hasta 6 veces. Si aún no sale una gota, cambie de aguja y repita el paso 2 como se muestra en las figuras G y H una vez más.

No use la pluma si aun así no aparece una gota de OZEMPIC®. Llame a Novo Nordisk al 1-888-693-6742.

- ▲ **Siempre verifique que aparezca una gota** en la punta de la aguja antes de usar una pluma nueva por primera vez. Esto asegura que el contenido de OZEMPIC® fluya.

Si no aparece una gota, **no** se estará inyectando ninguna dosis de OZEMPIC®, aunque el contador de dosis se mueva. **Esto puede significar que la aguja está obstruida o dañada.**

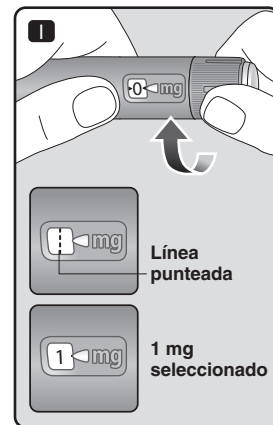
Puede quedar una pequeña gota en la punta de la aguja, pero no se inyectará.

Solo verifique el flujo de OZEMPIC® antes de la primera inyección con cada pluma nueva.

Paso 3:
Selección de la dosis

- **Continúe girando el selector de dosis hasta que el contador se detenga y muestre su dosis de 1 mg.**

La línea punteada en el contador de dosis (:) lo guiará hasta la dosis de 1 mg.



- ▲ **Siempre use el contador de dosis y el indicador de dosis para ver que haya seleccionado 1 mg.**

Oírás un "clic" cada vez que gire el selector de dosis. **No seleccione la dosis contando el número de clics que oye.**

Solo se deben seleccionar dosis de 1 mg con el selector de dosis. La marca de 1 mg debe estar exactamente alineada con el indicador de dosis para obtener la dosis correcta.

El selector de dosis cambia la dosis. **Solo el contador de dosis y el indicador de dosis mostrarán que se ha seleccionado 1 mg.**

Solo puede seleccionar 1 mg para cada dosis. Cuando la pluma contenga menos de 1 mg, el contador de dosis se detendrá antes de que se muestre 1 mg.

El selector de dosis hace un clic diferente cuando se gira hacia adelante, hacia atrás o cuando pasa de 1 mg. No cuente los clics de la pluma.

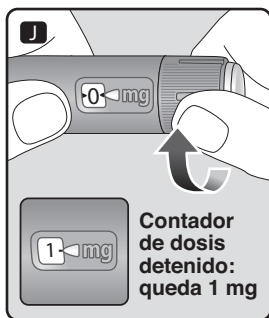
¿Cuánto OZEMPIC® queda?

- Para ver cuánto OZEMPIC® queda en la pluma, use el contador de dosis:

Gire el selector de dosis hasta que el **contador de dosis** se detenga.

- Si muestra 1, **queda al menos 1 mg** en la pluma. Si el **contador de dosis se detiene antes de 1 mg**, significa que no queda suficiente OZEMPIC® para una dosis completa de 1 mg.

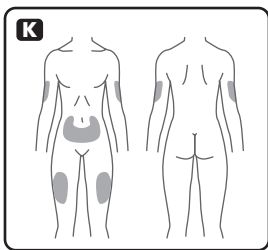
Si no queda suficiente OZEMPIC® en la pluma para una dosis completa, no la use. Use una pluma de OZEMPIC® nueva.



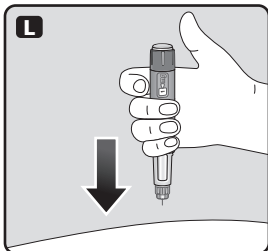
Paso 4:

Inyecte la dosis

- Elija un lugar para la inyección y limpie la piel con un algodón embebido en alcohol. Deje que se seque el lugar de inyección antes de inyectarse la dosis (consulte la figura K).

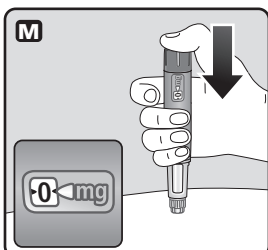


- Inserte la aguja en la piel como le enseñó su proveedor de atención médica.
- Asegúrese de poder ver el contador de dosis. No lo cubra con los dedos. Esto podría impedir la inyección.



- Presione y mantenga presionado el botón de aplicación hasta que el contador de dosis muestre "0".

El "0" debe quedar alineado con el indicador de dosis. En ese momento puede que oiga o sienta un clic.



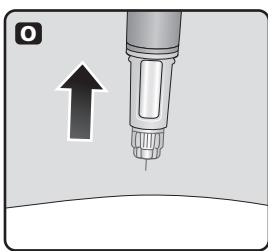
- Mantenga la aguja bajo la piel después de que el contador de dosis haya vuelto a "0" y cuente lentamente hasta 6.



- Si saca la aguja antes de tiempo, es posible que vea salir un chorro de OZEMPIC® por la punta de la aguja. Si eso sucede, no se administrará la dosis completa.

- Saque la aguja de la piel.

Si aparece sangre en el lugar de la inyección, presione ligeramente. No frote la zona.



- **Siempre mire el contador de dosis para saber cuántos mg se inyecta.** Mantenga presionado el botón de aplicación hasta que el contador de dosis muestre "0".

¿Cómo saber si una aguja está obstruida o dañada?

- Si no aparece el 0 en el contador de dosis después de mantener presionado continuamente el botón de aplicación, es posible que la aguja que utilizó esté obstruida o dañada.
- Si esto sucede, **no** habrá recibido **ninguna** cantidad de OZEMPIC® aunque el contador de dosis se haya movido de la dosis original que usted marcó.

¿Qué hacer cuando una aguja está bloqueada?

Cambie la aguja como se explica en el paso 5, y repita todos los pasos comenzando por el paso 1: "Prepare la pluma con una aguja nueva". Asegúrese de seleccionar la dosis completa que necesita.

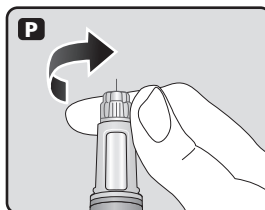
Nunca toque el contador de dosis mientras se inyecta. Esto podría impedir la inyección.

Después de la inyección, es posible que vea una gota de OZEMPIC® en la punta de la aguja. Eso es normal y no afecta a la dosis.

Paso 5:

Después de la inyección

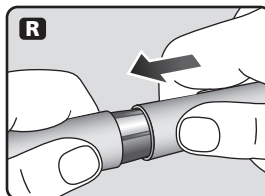
- Quite con cuidado la aguja de la pluma. No vuelva a tapar la aguja, para evitar pincharse.



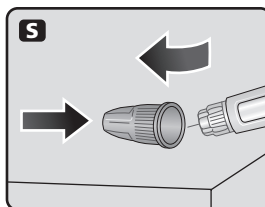
- Coloque la aguja en un recipiente para objetos punzocortantes inmediatamente a fin de reducir el riesgo de pinchazos. Lea "Cómo desechar las plumas de OZEMPIC® y agujas usadas" a continuación para ver más información sobre cómo desechar las plumas y agujas de la manera correcta.



- Colóquelo la tapa a la pluma después de cada uso para proteger OZEMPIC® de la luz.



- Si no tiene un recipiente para objetos punzocortantes, utilice el método de tapar la aguja con una mano. Deslice con cuidado la aguja dentro de su capuchón exterior. Deseche la aguja en un recipiente para objetos punzocortantes lo antes posible.



- **Jamás vuelva a tapar la aguja con el capuchón interior.** Podría pincharse con la aguja.

Siempre retire la aguja de la pluma.

Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, fugas de OZEMPIC® y agujas obstruidas que puedan hacer que se administre una dosis incorrecta. Si la aguja está obstruida, **no** se inyectará ninguna cantidad de OZEMPIC®.

Siempre deseche la aguja después de cada inyección.

Cómo desechar las plumas de OZEMPIC® y agujas usadas:

- Inmediatamente después de usarlas, coloque la pluma de OZEMPIC® y la aguja usadas en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA.
- Si no tiene un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente que:
 - esté hecho de plástico de alta resistencia;
 - se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a los pinchazos, de modo que los objetos punzocortantes no puedan salir;
 - se mantenga vertical y estable durante el uso;
 - sea resistente a las fugas;
 - esté debidamente etiquetado para advertir sobre la presencia de residuos peligrosos dentro del recipiente.

- Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las normas de su comunidad para desecharlo correctamente. Es posible que haya leyes estatales o locales que indiquen cómo desechar las agujas y jeringas usadas. Para obtener más información sobre cómo desechar objetos punzocortantes de manera segura, y para obtener información específica sobre cómo desecharlos en el estado en que vive, visite el sitio web de la FDA: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>

- No deseche el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura común, a menos que las normas de su comunidad lo permitan. No recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.
- Deseche OZEMPIC® de manera segura cuando haya pasado la fecha de vencimiento o ya no lo necesite.

▲ Importante:

- Quienes cuiden del paciente **deben tener mucho cuidado al manipular agujas usadas**, para evitar pincharse accidentalmente y contagiarse infecciones.
- Jamás use una jeringa para extraer OZEMPIC® de la pluma.
- **Siempre lleve consigo una pluma demás y agujas nuevas adicionales**, por si se pierde o se daña alguna.
- Siempre mantenga la pluma y las agujas **fuera del alcance de otras personas**, especialmente niños.
- **Siempre tenga la pluma consigo.** No la deje en un automóvil ni en otro lugar en el que pueda calentarse o enfriarse demasiado.

Cómo cuidar de su pluma

- **No deje caer la pluma** ni la golpee contra superficies duras. Si se le cae o sospecha que hay un problema, inserte una aguja nueva y verifique el flujo de OZEMPIC® antes de inyectarse.
- **No intente reparar ni desarmar** la pluma.
- **No exponga la pluma a polvo, suciedad o líquido.**
- **No intente lavar, sumergir o lubricar la pluma.** Si es necesario, límpiela con detergente suave en un paño humedecido.

¿Cómo debo guardar la pluma de OZEMPIC®?

- Guarde sus plumas de OZEMPIC® **nuevas y sin usar** en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C).
- **Guarde la pluma en uso** durante 56 días a una temperatura inferior a 86 °F (30 °C) o en el refrigerador a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C).
- Debe desechar la pluma de OZEMPIC® que está usando después de 56 días, incluso si todavía queda OZEMPIC® en la pluma.
- **No congele OZEMPIC®.** No use OZEMPIC® si ha estado congelado.
- Las plumas de OZEMPIC® sin usar pueden usarse hasta la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta, siempre que se guarden en el refrigerador.
- Mantenga OZEMPIC® alejado del calor y fuera de la luz.
- **Mantenga la pluma tapada mientras no esté en uso.**
- **Mantenga OZEMPIC® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Para obtener más información, visite www.OZEMPIC.com.

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Dinamarca

Para obtener información sobre OZEMPIC® póngase en contacto con:

Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536
1-888-693-6742

Publicado: 12/2017

Versión: 1

OZEMPIC® y NovoFine® son marcas registradas de Novo Nordisk A/S.

Información sobre la PATENTE: <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

© 2018 Novo Nordisk

