

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ozempic 0,25 mg solución inyectable en pluma precargada
Ozempic 0,5 mg solución inyectable en pluma precargada
Ozempic 1 mg solución inyectable en pluma precargada
Ozempic 2 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ozempic 0,25 mg solución inyectable

Un ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 2 mg de semaglutida* en 1,5 ml de solución. Cada dosis contiene 0,25 mg de semaglutida en 0,19 ml de solución.

Ozempic 0,5 mg solución inyectable

Un ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 2 mg de semaglutida* en 1,5 ml de solución. Cada dosis contiene 0,5 mg de semaglutida en 0,37 ml de solución.

Ozempic 1 mg solución inyectable

Un ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 4 mg de semaglutida* en 3 ml de solución. Cada dosis contiene 1 mg de semaglutida en 0,74 ml de solución.

Ozempic 2 mg solución inyectable

Un ml de solución contiene 2,68 mg de semaglutida*. Una pluma precargada contiene 8 mg de semaglutida* en 3 ml de solución. Cada dosis contiene 2 mg de semaglutida en 0,74 ml de solución.

*Análogo humano del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en células de *Saccharomyces cerevisiae*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).
Solución transparente, incolora o casi incolora e isotónica; pH=7,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ozempic está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio

- en monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados de los ensayos clínicos con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y los episodios cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial es 0,25 mg de semaglutida una vez a la semana. Después de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0,5 mg una vez a la semana. Transcurridas al menos 4 semanas con una dosis de 0,5 mg una vez a la semana, esta se puede incrementar a 1 mg una vez a la semana para lograr así una nueva mejora del control glucémico. Después de un mínimo de 4 semanas con una dosis de 1 mg una vez a la semana, esta se puede aumentar a 2 mg una vez a la semana para mejorar aún más el control glucémico.

Semaglutida 0,25 mg no es una dosis de mantenimiento. No se recomiendan dosis semanales superiores a 2 mg.

Si Ozempic se añade a un tratamiento existente con metformina y/o una tiazolidinediona o a un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés), las dosis de metformina y/o tiazolidinediona o inhibidor SGLT2 empleadas en ese momento se pueden mantener sin cambios.

Si Ozempic se añade a un tratamiento existente con sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.8).

No es necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de Ozempic. El autocontrol de la glucosa en sangre es necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se comienza el tratamiento con Ozempic y se reduce la dosis de insulina. Se recomienda reducir la dosis de insulina de forma gradual.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible y dentro de los 5 días posteriores a la dosis olvidada. En caso de que hayan transcurrido más de 5 días, se debe saltar la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado. En cualquiera de los casos, los pacientes pueden reanudar a continuación su esquema de dosificación habitual de una vez a la semana.

Cambio del día de administración

El día de administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días (>72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración, se debe continuar con la administración de una vez a la semana.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia relativa al uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia relativa al uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Se debe extremar la precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de semaglutida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Ozempic se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. El lugar de inyección se puede cambiar sin necesidad de ajustar la dosis. Ozempic no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Ozempic se debe administrar una vez a la semana a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Para más información sobre la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

General

No se debe utilizar semaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Semaglutida no es un sustituto de la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes que tuvieron una interrupción rápida o redujeron la dosis de insulina cuando se inició el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1 (ver sección 4.2).

No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y por lo tanto, el uso de semaglutida no se recomienda en estos pacientes.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe tener en consideración al tratar a pacientes con la función renal alterada puesto que las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden causar deshidratación que podría producir a su vez un deterioro de la función renal (ver sección 4.8).

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida y este no se debe reanudar si se confirma pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con semaglutida en combinación con una sulfonilurea o insulina podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea o de insulina al inicio del tratamiento con semaglutida (ver sección 4.8).

Retinopatía diabética

En el caso de los pacientes con retinopatía diabética tratados con insulina y semaglutida, se ha observado un riesgo mayor de desarrollar complicaciones de dicha enfermedad (ver sección 4.8). Se debe extremar la precaución al usar semaglutida en pacientes con retinopatía diabética en tratamiento con insulina. Es preciso controlar cuidadosamente a estos pacientes, así como tratarlos según las directrices clínicas correspondientes. La mejora rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, pero no se pueden excluir otros mecanismos. No hay experiencia con semaglutida 2 mg en pacientes con diabetes tipo 2 con retinopatía diabética no controlada o potencialmente inestable, por lo que no se recomienda semaglutida 2 mg en estos pacientes.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico y puede afectar a la tasa de absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Semaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos orales que requieren una absorción gastrointestinal rápida.

Paracetamol

Semaglutida retrasa la velocidad de vaciamiento gástrico tal como determinó la farmacocinética de paracetamol durante una prueba de comida estándar. El $AUC_{0-60 \text{ min}}$ y la C_{max} de paracetamol se redujeron en un 27% y un 23%, respectivamente tras el uso concomitante de 1 mg de semaglutida. La exposición total de paracetamol ($AUC_{0-5 \text{ h}}$) no se vio afectada. No se observó ningún efecto clínicamente relevante sobre la velocidad de vaciamiento gástrico con semaglutida 2,4 mg, tras 20 semanas de administración de semaglutida, probablemente debido a un efecto de tolerancia. No es necesario un ajuste de dosis de paracetamol cuando se administra con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya el efecto de los anticonceptivos orales, ya que semaglutida no modificó de una forma clínicamente significativa la exposición general de etinilestradiol ni de levonorgestrel tras la administración conjunta de un medicamento anticonceptivo oral combinado (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) y semaglutida. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20% en la exposición de levonorgestrel en estado estacionario. La C_{max} no se vio afectada por ninguno de los dos compuestos.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras la administración de una dosis única de atorvastatina (40 mg). La C_{max} de atorvastatina se redujo en un 38%. Se concluyó que esto no era clínicamente significativo.

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general ni la C_{max} de digoxina tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general ni la C_{max} de metformina tras la administración de 500 mg de metformina dos veces al día durante 3,5 días.

Warfarina

Semaglutida no modificó la exposición general ni la C_{max} de los enantiómeros R y S de warfarina tras la administración de una dosis única de warfarina (25 mg); asimismo, los efectos farmacodinámicos de warfarina, determinados por la Razón Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés), no se vieron afectados de una forma clínicamente significativa. No obstante, al inicio del tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un control frecuente de la INR.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con semaglutida.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los datos relativos al uso de semaglutida en mujeres embarazadas son limitados. Por tanto, no se debe utilizar semaglutida durante el embarazo. Se debe interrumpir el tratamiento con semaglutida en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo. Debido a la larga semivida de semaglutida, el tratamiento se debe interrumpir al menos 2 meses antes de un embarazo planeado (ver sección 5.2).

Lactancia

En ratas lactantes, semaglutida se excretó en la leche materna. Debido a que no es posible excluir el riesgo en niños lactantes, semaglutida no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en los seres humanos. En el caso de las ratas, semaglutida no afectó a la fertilidad de los machos. En el caso de las ratas hembras, se observó un aumento de la duración del ciclo estral y una ligera disminución del número de ovulaciones en dosis asociadas con pérdida de peso corporal materno (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de semaglutida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se utilice en combinación con una sulfonilurea o una insulina, se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 8 ensayos clínicos de fase 3a, se expusieron 4 792 pacientes a una dosis de hasta 1 mg de semaglutida. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuente) y vómitos (frecuentes). En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas identificadas en todos los ensayos de fase 3 (incluido el ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo) e informes poscomercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describen más detalladamente en la sección 5.1). Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética, ver nota al pie de la tabla 1) se basan en el conjunto de ensayos de fase 3a, con excepción del ensayo de resultados cardiovasculares (ver el texto a continuación de la tabla para obtener información adicional).

A continuación, se indican las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas con semaglutida

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad ^c	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia ^a cuando se utiliza con insulina o sulfonilurea	Hipoglucemia ^a cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales (ADOs) Apetito disminuido			
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	Disgeusia		
Trastornos oculares		Complicaciones de la			

		retinopatía diabética ^b			
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Eructos Flatulencia	Pancreatitis aguda		
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Angioedema ^d
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el lugar de inyección		
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasa Aumento de amilasa Peso disminuido			

^{a)} La hipoglucemia se define como grave (precisa la ayuda de otra persona) o sintomática en combinación con un nivel de glucosa en sangre <3,1 mmol/l.

^{b)} Las complicaciones de la retinopatía diabética constituyen un criterio compuesto formado por: fotocoagulación retiniana, tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia del vítreo y ceguera relacionada con la diabetes (poco frecuentes). Frecuencia basada en el ensayo de resultados cardiovasculares.

^{c)} Término agrupado que abarca también acontecimientos adversos relacionados con la hipersensibilidad tales como erupción y urticaria.

^{d)} De fuentes poscomercialización.

Ensayo de seguridad y resultados cardiovasculares a 2 años

En la población con alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en los otros ensayos de fase 3a (descrito en la sección 5.1).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se observaron episodios de hipoglucemia grave cuando semaglutida se usó en monoterapia. La hipoglucemia grave se observó principalmente cuando semaglutida se usó con una sulfonilurea (1,2% de los sujetos; 0,03 episodios/paciente-año) o insulina (1,5% de los sujetos; 0,02 episodios/paciente-año). Se observaron pocos episodios (0,1% de los sujetos; 0,001 episodios/paciente-año) al administrar semaglutida en combinación con antidiabéticos orales distintos de las sulfonilureas.

En el SUSTAIN 9, cuando semaglutida 1 mg se añadió a un inhibidor de SGLT2 se produjeron hipoglucemias de acuerdo a la clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus

siglas en inglés) en el 11,3% (0,3 episodios/paciente-año) de pacientes comparado con el 2,0% (0,04 episodios/paciente-año) en pacientes tratados con placebo. Se notificaron hipoglucemias graves en el 0,7% (0,01 episodios/paciente-año) y el 0% de pacientes, respectivamente.

En un ensayo de fase 3b de 40 semanas en pacientes que recibieron semaglutida 1 mg y 2 mg, la mayoría de los episodios de hipoglucemia (45 de 49 episodios) se produjeron cuando se utilizó semaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina. En general, no hubo un aumento del riesgo de hipoglucemia con semaglutida 2 mg.

Reacciones adversas gastrointestinales

En los pacientes tratados con 0,5 mg y 1 mg de semaglutida, se produjeron náuseas en un 17,0% y en un 19,9%, respectivamente, diarrea en un 12,2% y en un 13,3% y vómitos en un 6,4% y en un 8,4%. La mayoría de los episodios fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los episodios causaron la interrupción del tratamiento en un 3,9% y un 5% de los pacientes. Los episodios se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses del tratamiento. Los pacientes con un peso corporal bajo pueden experimentar más acontecimientos adversos gastrointestinales al ser tratados con semaglutida.

En un ensayo clínico de fase 3b de 40 semanas en pacientes que recibieron semaglutida 1 mg y 2 mg, se produjeron náuseas en proporciones similares entre los pacientes tratados con 1 mg y 2 mg de semaglutida, respectivamente. Se produjeron diarrea y vómitos en una mayor proporción en los pacientes tratados con semaglutida 2 mg, en comparación con semaglutida 1 mg. Las reacciones adversas gastrointestinales provocaron la interrupción del tratamiento en proporciones similares en los grupos de tratamiento con semaglutida 1 mg y 2 mg.

En el SUSTAIN 9, en uso concomitante con un inhibidor del SGLT2, se produjeron estreñimiento y reflujo gastroesofágico en el 6,7% y 4%, respectivamente, de pacientes tratados con semaglutida 1 mg comparado con los pacientes tratados con placebo que no tuvieron episodios. La prevalencia de estos episodios no se redujo en el tiempo.

Pancreatitis aguda

La frecuencia confirmada por adjudicación de pancreatitis aguda notificada en ensayos clínicos de fase 3a fue 0,3% para semaglutida y 0,2% para el comparador respectivamente. En el ensayo de seguridad cardiovascular de 2 años la frecuencia confirmada por adjudicación fue 0,5% para semaglutida y 0,6% para placebo (ver sección 4.4).

Complicaciones de la retinopatía diabética

Se llevó a cabo un ensayo clínico de 2 años de duración en el que participaron 3 297 pacientes con diabetes tipo 2 de larga duración, alto riesgo cardiovascular y nivel de glucosa en sangre no controlado adecuadamente. En este ensayo, los episodios adjudicados de complicaciones de la retinopatía diabética ocurrieron en más pacientes tratados con semaglutida (3,0%) que en los que recibieron placebo (1,8%). Esto se observó en pacientes en tratamiento con insulina y retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento apareció de manera temprana y persistió a lo largo del ensayo. La evaluación sistemática de la complicación de la retinopatía diabética solo se realizó en el ensayo de resultados cardiovasculares. En ensayos clínicos de hasta 1 año de duración en los que participaron 4 807 pacientes con diabetes tipo 2, se notificaron acontecimientos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares en pacientes tratados con semaglutida (1,7%) y con los productos comparadores (2,0%).

Interrupción a causa de un acontecimiento adverso

La incidencia de interrupción del tratamiento a causa de acontecimientos adversos fue del 6,1% y del 8,7% entre los pacientes tratados con 0,5 mg y 1 mg de semaglutida, respectivamente, frente al 1,5% con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes que causaron la interrupción del tratamiento fueron gastrointestinales.

Reacciones en el lugar de inyección

Se han notificado reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, erupción en el área de inyección o eritema) en el 0,6% y el 0,5% de los pacientes tratados con 0,5 mg y 1 mg de semaglutida, respectivamente. Estas reacciones, por lo general, han sido leves.

Inmunogenicidad

De acuerdo a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos tras el tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con un resultado positivo en el análisis de anticuerpos antisemaglutida en cualquier punto temporal posterior al inicio del ensayo fue baja (1-3%) y, al final del ensayo, ningún paciente presentó anticuerpos neutralizantes antisemaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con los agonistas del receptor de GLP-1. En los ensayos de fase 3a se observaron, en los sujetos tratados con Ozempic, aumentos de 1 a 6 latidos por minuto (lpm) de media, partiendo de frecuencias basales de 72 a 76 lpm. En un ensayo a largo plazo en sujetos con factores de riesgo cardiovascular, el 16% de los sujetos tratados con Ozempic tuvieron un aumento en la frecuencia cardíaca de más de 10 lpm comparado con el 11% de los sujetos tratados con placebo, tras dos años de tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han notificado casos de sobredosis de hasta 4 mg en una dosis única y hasta 4 mg en una semana. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue náuseas. Todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de semaglutida. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, teniendo en cuenta la larga semivida de semaglutida de aproximadamente 1 semana (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en la diabetes, análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), código ATC: A10BJ06

Mecanismo de acción

Semaglutida es un análogo de GLP-1 con un 94% de homología de secuencia con el GLP-1 humano. Semaglutida 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 nativo) y lo activa.

El GLP-1 es una hormona fisiológica que desempeña diversas funciones en la regulación del apetito y la glucosa, así como en el sistema cardiovascular. Los efectos sobre la glucosa y el apetito están mediados específicamente por los receptores de GLP-1 presentes en el páncreas y el cerebro.

Semaglutida reduce la glucosa en sangre de un modo dependiente de la glucosa, mediante la estimulación de la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón cuando la glucosa en sangre es elevada. Este mecanismo de disminución de la glucosa en sangre también implica un ligero retraso en el vaciamiento gástrico en la fase posprandial temprana. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón.

Semaglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante la reducción de la ingesta calórica, que implica una reducción general del apetito. Además, semaglutida reduce la preferencia por alimentos ricos en grasas.

Los receptores de GLP-1 también se expresan en el corazón, el sistema vascular, el sistema inmunitario y los riñones.

En los estudios clínicos realizados, semaglutida ejerció un efecto beneficioso en los lípidos plasmáticos, disminuyó la presión arterial sistólica y redujo la inflamación. En los estudios realizados en animales, semaglutida atenuó el desarrollo de aterosclerosis mediante la prevención de la progresión de la placa aórtica y la reducción de la inflamación en la placa.

Efectos farmacodinámicos

Todas las evaluaciones farmacodinámicas se realizaron transcurridas 12 semanas de tratamiento (incluido el escalado de la dosis) en estado estacionario con 1 mg de semaglutida una vez a la semana.

Glucosa en ayunas y posprandial

Semaglutida reduce las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial. En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con 1 mg de semaglutida, en comparación con placebo, logró reducciones en la glucosa en términos de cambio absoluto respecto al valor de referencia (mmol/l) y reducción relativa (%) en los valores de glucosa en ayunas (1,6 mmol/l; reducción del 22%), glucosa posprandial a las 2 horas (4,1 mmol/l; reducción del 37%), concentración media de glucosa a las 24 horas (1,7 mmol/l; reducción del 22%) y fluctuación de la glucosa posprandial durante 3 comidas (0,6-1,1 mmol/l). Semaglutida redujo la glucosa en ayunas después de la administración de la primera dosis.

Función de las células beta y secreción de insulina

Semaglutida mejora la función de las células beta. En comparación con placebo, semaglutida mejoró la respuesta a la insulina durante la primera y la segunda fase con un aumento que triplicó y duplicó ésta, respectivamente, y aumentó la capacidad secretora máxima de las células beta en pacientes con diabetes tipo 2. Además, el tratamiento con semaglutida aumentó las concentraciones de insulina en ayunas en comparación con placebo.

Secreción de glucagón

Semaglutida disminuye las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandial. En pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con placebo, semaglutida logró las siguientes reducciones relativas de glucagón: glucagón en ayunas (8–21%), respuesta de glucagón posprandial (14–15%) y concentración media de glucagón a las 24 horas (12%).

Secreción de glucagón e insulina dependiente de la glucosa

Semaglutida disminuyó las concentraciones elevadas de glucosa en sangre mediante la estimulación de la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón de un modo dependiente de la glucosa. Con semaglutida, la tasa de secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2 fue comparable a la de los sujetos sanos.

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

Vaciamiento gástrico

Semaglutida causó un ligero retraso del vaciamiento gástrico en la fase posprandial temprana, reduciendo así la velocidad a la que la glucosa aparece en la circulación después de las comidas.

Apetito, ingesta calórica y elecciones alimentarias

En comparación con placebo, semaglutida redujo la ingesta calórica de 3 comidas consecutivas a voluntad en un 18-35%. Este hecho se vio favorecido por otros efectos de semaglutida como la supresión del apetito en ayunas y posprandial, un mejor control de la ingesta, una disminución de la ansiedad por comer y una preferencia relativamente menor por alimentos ricos en grasas.

Lípidos en ayunas y posprandiales

En comparación con placebo, semaglutida redujo las concentraciones de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en ayunas en un 12% y un 21%, respectivamente. Los triglicéridos y colesterol VLDL posprandiales en respuesta a una comida rica en grasas se redujeron en >40%.

Electrofisiología cardíaca (QTc)

El efecto de semaglutida en la repolarización cardíaca se evaluó en un exhaustivo ensayo de QTc. Semaglutida no prolongó los intervalos QTc en niveles de dosis de hasta 1,5 mg en estado estacionario.

Eficacia clínica y seguridad

Tanto la mejora del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular son una parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

La eficacia y la seguridad de semaglutida 0,5 mg y 1 mg de una vez a la semana se evaluaron en seis ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase 3a, en los que participaron 7 215 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (4 107 tratados con semaglutida). En cinco de estos ensayos (SUSTAIN 1–5), el objetivo principal fue la evaluación de la eficacia glucémica mientras que en el ensayo restante (SUSTAIN 6), el objetivo principal fue el resultado cardiovascular.

La eficacia y la seguridad de semaglutida 2 mg una vez a la semana se evaluó en un ensayo clínico de fase 3b (SUSTAIN FORTE), en el que participaron 961 pacientes.

Además, en un ensayo clínico de fase 3b (SUSTAIN 7), que incluyó a 1 201 pacientes, para comparar la eficacia y seguridad de semaglutida 0,5 mg y 1 mg una vez a la semana frente a dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana respectivamente. Se realizó un ensayo clínico de fase 3b (SUSTAIN 9), para investigar la eficacia y seguridad de semaglutida, como añadido a un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

El tratamiento con semaglutida demostró reducciones continuadas, estadísticamente superiores y clínicamente significativas en la HbA_{1c} y en el peso corporal durante un periodo de hasta 2 años, en comparación con placebo y el tratamiento de control activo (sitagliptina, insulina glargina, exenatida de liberación prolongada (LP) y dulaglutida).

La eficacia de semaglutida no se vio afectada por la edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal (IMC) al inicio del ensayo, peso corporal (kg) al inicio del ensayo, duración de la diabetes ni el nivel de la alteración de la función renal.

Los resultados abordan el periodo de tratamiento de todos los sujetos aleatorizados (análisis basados en modelos mixtos de medidas repetidas o imputación múltiple).

Se facilita a continuación información detallada.

SUSTAIN 1 – Monoterapia

En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 388 pacientes inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio para recibir 0,5 mg de semaglutida o 1 mg de semaglutida una vez a la semana o placebo.

Tabla 2 SUSTAIN 1: Resultados en la semana 30

	Semaglutida 0,5 mg	Semaglutida 1 mg	Placebo
Población por intención de tratar (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Valor de referencia (media)	8,1	8,1	8,0
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-1,5	-1,6	0
Diferencia respecto al placebo [IC 95%]	-1,4 [-1,7; -1,1] ^a	-1,5 [-1,8; -1,2] ^a	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%	74	72	25
GPA (mmol/l)			
Valor de referencia (media)	9,7	9,9	9,7
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-2,5	-2,3	-0,6
Peso corporal (kg)			
Valor de referencia (media)	89,8	96,9	89,1
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-3,7	-4,5	-1,0
Diferencia respecto al placebo [IC 95%]	-2,7 [-3,9; -1,6] ^a	-3,6 [-4,7; -2,4] ^a	-

^ap <0,0001 (bilateral) para la superioridad

SUSTAIN 2 – Semaglutida frente a sitagliptina, ambos en combinación con 1–2 medicamentos antidiabéticos orales (metformina y/o tiazolidinedionas)

En un ensayo con control activo doble ciego de 56 semanas de duración, se aleatorizaron 1 231 pacientes para recibir 0,5 mg de semaglutida o 1 mg de semaglutida una vez a la semana o sitagliptina 100 mg una vez al día, todos ellos en combinación con metformina (94%) y/o tiazolidinedionas (6%).

Tabla 3 SUSTAIN 2: Resultados en la semana 56

	Semaglutida 0,5 mg	Semaglutida 1 mg	Sitagliptina 100 mg
Población por intención de tratar (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Valor de referencia (media)	8,0	8,0	8,2
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-1,3	-1,6	-0,5
Diferencia respecto a sitagliptina [IC 95%]	-0,8 [-0,9; -0,6] ^a	-1,1 [-1,2; -0,9] ^a	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%	69	78	36
GPA (mmol/l)			
Valor de referencia (media)	9,3	9,3	9,6
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-2,1	-2,6	-1,1
Peso corporal (kg)			
Valor de referencia (media)	89,9	89,2	89,3

Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-4,3	-6,1	-1,9
Diferencia respecto a sitagliptina [IC 95%]	-2,3 [-3,1; -1,6] ^a	-4,2 [-4,9; -3,5] ^a	-

^ap <0,0001 (bilateral) para la superioridad

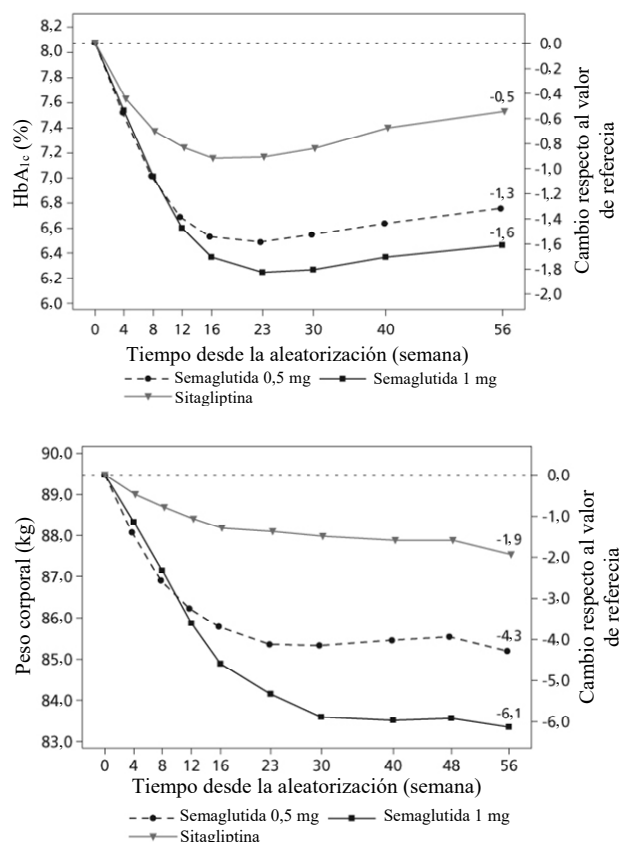


Figura 1 Cambio medio en la HbA_{1c} (%) y el peso corporal (kg) desde el inicio del estudio hasta la semana 56

SUSTAIN 7 – Semaglutida frente a dulaglutida, ambos en combinación con metformina

En un ensayo de 40 semanas, abierto, 1 201 pacientes con metformina fueron aleatorizados 1:1:1:1 a semaglutida 0,5 mg, dulaglutida 0,75 mg, semaglutida 1 mg o dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana respectivamente.

El ensayo comparó las dosis de 0,5 mg de semaglutida con 0,75 mg de dulaglutida y las dosis de 1 mg de semaglutida con 1,5 de dulaglutida.

Los trastornos gastrointestinales fueron los efectos adversos más frecuentes y ocurrieron en una proporción similar en los pacientes que recibieron semaglutida 0,5 mg (129 pacientes [43%]), semaglutida 1 mg (133 [44%]) y dulaglutida 1,5 mg (143 [48%]); un menor número de pacientes tuvo trastornos gastrointestinales con dulaglutida 0,75 mg (100 [33%]).

En la semana 40, el aumento de la frecuencia cardiaca para semaglutida (0,5 mg y 1 mg) y dulaglutida (0,75 mg y 1,5 mg) fue de 2,4; 4,0 y 1,6; 2,1 latidos/min respectivamente.

Tabla 4 SUSTAIN 7: Resultados en la semana 40

	Semaglutida 0,5 mg	Semaglutida 1 mg	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutid a 1,5 mg
Población por intención de tratar (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Valor de referencia (media)	8,3	8,2	8,2	8,2

Cambio respecto al valor de referencia en la semana 40	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Diferencia respecto a dulaglutida [IC 95%]	-0,4 ^b [-0,6, -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6, -0,3] ^a	-	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%	68	79	52	67
GPA (mmol/l)				
Valor de referencia (media)	9,8	9,8	9,7	9,6
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 40	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Peso corporal (kg)				
Valor de referencia (media)	96,4	95,5	95,6	93,4
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 40	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Diferencia respecto a dulaglutida [IC 95%]	-2,3 ^b [-3,0, -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3, -2,8] ^a	-	-

^ap <0,0001 (bilateral) para la superioridad

^b semaglutida 0,5 mg frente dulaglutida 0,75 mg

^c semaglutida 1 mg frente a dulaglutida 1,5 mg

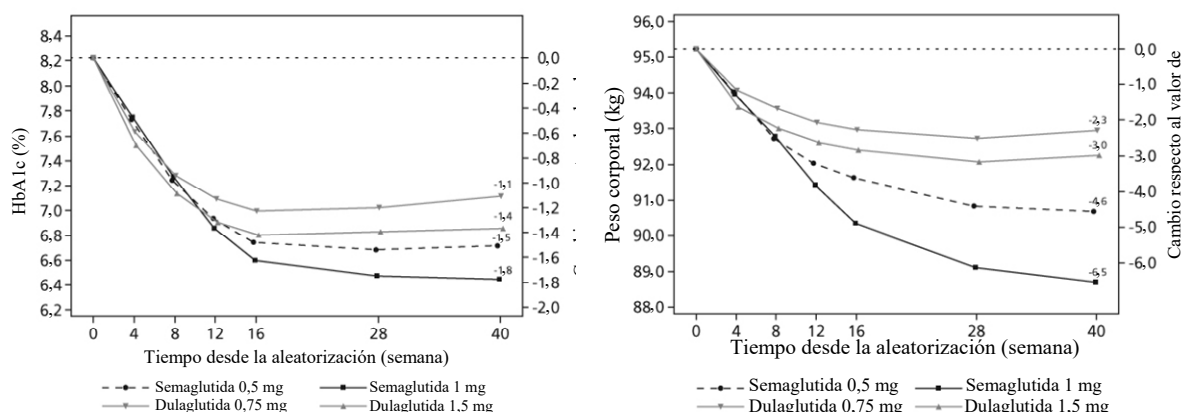


Figura 2 Cambio medio en la HbA_{1c} (%) y el peso corporal (kg) desde el inicio del estudio hasta la semana 40

SUSTAIN 3 – Semaglutida frente a exenatida LP, ambos en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

En un ensayo abierto de 56 semanas de duración, se aleatorizaron 813 pacientes en tratamiento solo con metformina (49%), metformina con sulfonilurea (45%) u otro (6%) para recibir 1 mg de semaglutida o exenatida LP 2 mg una vez a la semana.

Tabla 5 SUSTAIN 3: Resultados en la semana 56

	Semaglutida 1 mg	Exenatida LP 2 mg
Población por intención de tratar (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Valor de referencia (media)	8,4	8,3
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-1,5	-0,9
Diferencia respecto a exenatida [IC 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4] ^a	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%	67	40
GPA (mmol/l)		
Valor de referencia (media)	10,6	10,4

Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-2,8	-2,0
Peso corporal (kg)		
Valor de referencia (media)	96,2	95,4
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 56	-5,6	-1,9
Diferencia respecto a exenatida [IC 95%]	-3,8 [-4,6; -3,0] ^a	-

^ap <0,0001 (bilateral) para la superioridad

SUSTAIN 4 – Semaglutida frente a insulina glargina, ambos en combinación con 1-2 medicamentos antidiabéticos orales (metformina o metformina y sulfonilurea)

En un ensayo abierto con comparador de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 1 089 pacientes para recibir 0,5 mg de semaglutida una vez a la semana, 1 mg de semaglutida una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, además del tratamiento existente con metformina (48%) o metformina y sulfonilurea (51%).

Tabla 6 SUSTAIN 4: Resultados en la semana 30

	Semaglutida 0,5 mg	Semaglutida 1 mg	Insulina glargina
Población por intención de tratar (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Valor de referencia (media)	8,1	8,2	8,1
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-1,2	-1,6	-0,8
Diferencia respecto a insulina glargina [IC 95%]	-0,4 [-0,5; -0,2] ^a	-0,8 [-1,0; -0,7] ^a	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%	57	73	38
GPA (mmol/l)			
Valor de referencia (media)	9,6	9,9	9,7
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-2,0	-2,7	-2,1
Peso corporal (kg)			
Valor de referencia (media)	93,7	94,0	92,6
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-3,5	-5,2	+1,2
Diferencia respecto a insulina glargina [IC 95%]	-4,6 [-5,3; -4,0] ^a	-6,34 [-7,0; -5,7] ^a	-

^ap <0,0001 (bilateral) para la superioridad

SUSTAIN 5 – Semaglutida frente a placebo, ambos en combinación con insulina basal

En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 397 pacientes inadecuadamente controlados con insulina basal con o sin metformina para recibir 0,5 mg de semaglutida una vez a la semana, 1 mg de semaglutida una vez a la semana o placebo.

Tabla 7 SUSTAIN 5: Resultados en la semana 30

	Semaglutida 0,5 mg	Semaglutida 1 mg	Placebo
Población por intención de tratar (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Valor de referencia (media)	8,4	8,3	8,4
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-1,4	-1,8	-0,1

Diferencia respecto al placebo [IC 95%]	-1,4 [-1,6; -1,1] ^a	-1,8 [-2,0; -1,5] ^a	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%	61	79	11
GPA (mmol/l)			
Valor de referencia (media)	8,9	8,5	8,6
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-1,6	-2,4	-0,5
Peso corporal (kg)			
Valor de referencia (media)	92,7	92,5	89,9
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-3,7	-6,4	-1,4
Diferencia respecto al placebo [IC 95%]	-2,3 [-3,3; -1,3] ^a	-5,1 [-6,1; -4,0] ^a	-

^ap <0,0001 (bilateral) para la superioridad

SUSTAIN FORTE – Semaglutida 2 mg frente a semaglutida 1 mg

En un ensayo doble ciego de 40 semanas de duración, se aleatorizaron 961 pacientes inadecuadamente controlados con metformina con o sin sulfonilurea para recibir 2 mg de semaglutida una vez a la semana o 1 mg de semaglutida una vez a la semana.

El tratamiento con semaglutida 2 mg dio como resultado una reducción estadísticamente superior de la HbA_{1c} después de 40 semanas de tratamiento en comparación con semaglutida 1 mg.

Tabla 8 SUSTAIN FORTE: Resultados en la semana 40

	Semaglutida 1 mg	Semaglutida 2 mg
Población por intención de tratar (N)	481	480
HbA_{1c} (%)		
Valor de referencia (media)	8,8	8,9
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 40	-1,9	-2,2
Diferencia respecto a semaglutida 1 mg [IC 95%]	-	-0,2 [-0,4; -0,1] ^a
Patients (%) que lograron una HbA_{1c} <7%	58	68
GPA (mmol/l)		
Valor de referencia (media)	10,9	10,7
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 40	-3,1	-3,4
Peso corporal (kg)		
Valor de referencia (media)	98,6	100,1
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 40	-6,0	-6,9
Diferencia respecto a semaglutida 1 mg [IC 95%]		-0,9 [-1,7; -0,2] ^b

^ap <0,001 (bilateral) para la superioridad

^bp <0,05 (bilateral) para la superioridad

SUSTAIN 9 – Semaglutida frente a placebo, como añadido a un inhibidor de SGLT2 ± metformina o sulfonilurea

En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 302 pacientes inadecuadamente controlados con un inhibidor de SGLT2 con o sin metformina o sulfonilurea para recibir 1 mg de semaglutida una vez a la semana o placebo.

Tabla 9 SUSTAIN 9: Resultados en la semana 30

	Semaglutida 1 mg	Placebo
Población por intención de tratar (N)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Valor de referencia (media)	8,0	8,1
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-1,5	-0,1
Diferencia respecto al placebo [IC 95%]	-1,4 [-1,6; -1,2] ^a	-
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%	78,7	18,7
GPA (mmol/l)		
Valor de referencia (media)	9,1	8,9
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-2,2	0,0
Peso corporal (kg)		
Valor de referencia (media)	89,6	93,8
Cambio respecto al valor de referencia en la semana 30	-4,7	-0,9
Diferencia respecto al placebo [IC 95%]	-3,8 [-4,7; -2,9] ^a	-

^ap < 0,0001 (bilateral) para la superioridad, ajustada de acuerdo con la multiplicidad basada en un muestreo jerárquico de valores de HbA_{1c} y peso corporal

Combinación con sulfonilurea en monoterapia

En el ensayo SUSTAIN 6 (ver subsección “Enfermedad cardiovascular”), 123 pacientes recibieron sulfonilurea en monoterapia al inicio del ensayo. La HbA_{1c} al inicio del ensayo era de 8,2%, 8,4% y 8,4% para 0,5 mg de semaglutida, 1 mg de semaglutida y placebo, respectivamente. En la semana 30, el cambio respecto al valor inicial en la HbA_{1c} fue de -1,6%, -1,5% y 0,1% para 0,5 mg de semaglutida, 1 mg de semaglutida y placebo, respectivamente.

Combinación con insulina premezclada ± 1-2 ADOs

En el ensayo SUSTAIN 6 (ver subsección “Enfermedad cardiovascular”), 867 pacientes recibieron insulina premezclada (con o sin ADO(s)) al inicio del ensayo. La HbA_{1c} al inicio del ensayo era de 8,8%, 8,9% y 8,9% para 0,5 mg de semaglutida, 1 mg de semaglutida y placebo, respectivamente. En la semana 30, el cambio respecto al valor inicial en la HbA_{1c} fue de -1,3%, -1,8% y -0,4% para 0,5 mg de semaglutida, 1 mg de semaglutida y placebo, respectivamente.

Enfermedad cardiovascular

En un ensayo doble ciego de 104 semanas de duración (SUSTAIN 6), se aleatorizaron 3 297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para recibir 0,5 mg de semaglutida una vez a la semana, 1 mg de semaglutida una vez a la semana o el correspondiente placebo además del tratamiento estándar con un seguimiento de 2 años. En términos totales, el 98% de los pacientes completó el ensayo y, al final de éste, se conocía el estado vital del 99,6% de los pacientes.

La población del ensayo se distribuyó por edad de este modo: 1 598 pacientes (48,5%) ≥65 años, 321 pacientes (9,7%) ≥75 años y 20 pacientes (0,6%) ≥85 años. Había 2 358 pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve, 832 con insuficiencia renal moderada y 107 con insuficiencia renal grave o en etapa terminal. La proporción de hombres fue del 61%, la edad media de 65 años y el IMC medio de 33 kg/m². La duración media de la diabetes era de 13,9 años.

La variable primaria fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier episodio adverso cardiovascular grave (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal.

El número total de episodios de los componentes de la variable primaria MACE fue 254, de los que 108 (6,6%) se produjeron con semaglutida y 146 (8,9%) con placebo. En la figura 4 se representan los resultados de las variables primaria y secundaria. El tratamiento con semaglutida logró una reducción del riesgo del 26% en la variable compuesta de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. Las cifras totales de muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales e ictus no mortales fueron de 90, 111 y 71, respectivamente; de estos episodios, 44 (2,7%), 47 (2,9%) y 27 (1,6%), respectivamente, correspondían a semaglutida (figura 4). Esta reducción del riesgo en la variable compuesta primaria se debió principalmente a reducciones de la tasa de ictus no mortal (39%) e infarto de miocardio no mortal (26%) (figura 3).

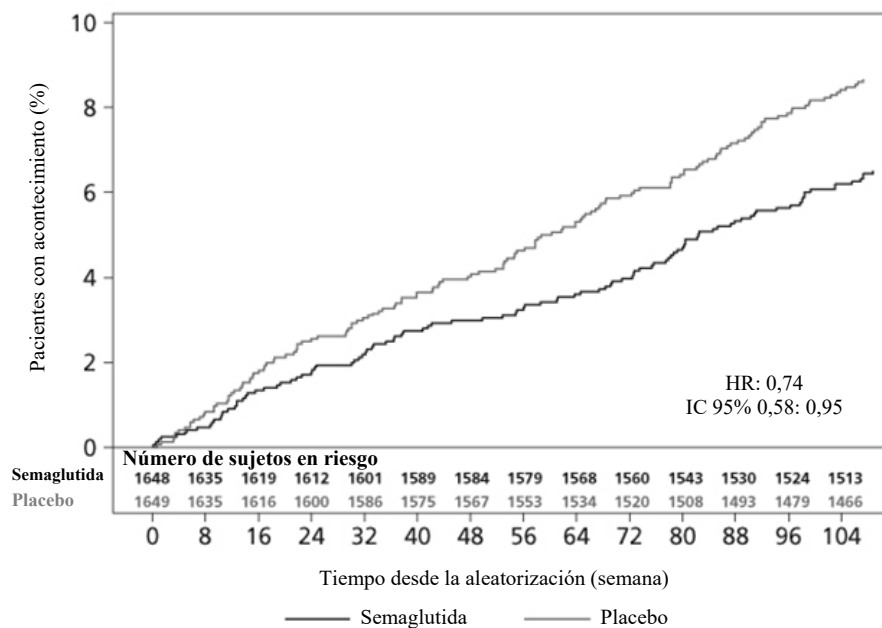


Figura 3 Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de la variable compuesta: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal (SUSTAIN 6)

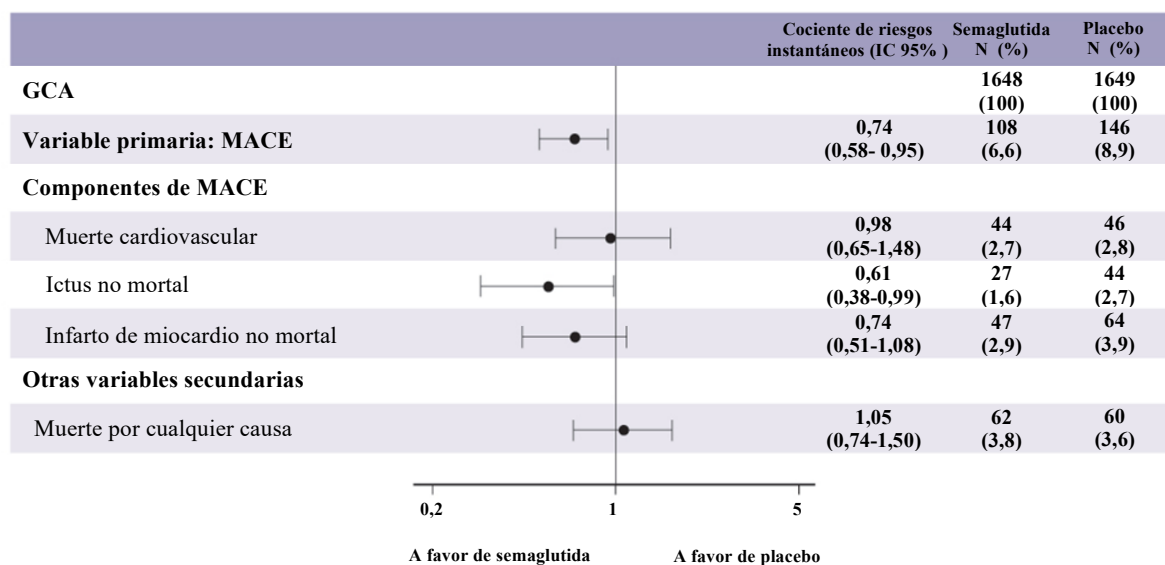


Figura 4 Diagrama de bosque: análisis del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de la variable compuesta, sus componentes y muerte por cualquier causa (SUSTAIN 6)

Se produjeron 158 episodios relacionados con el inicio o el empeoramiento de una nefropatía. El cociente de riesgos instantáneos (HR) [IC 95%] del tiempo hasta nefropatía (recidiva de macroalbuminuria persistente, duplicación persistente de creatinina en suero, necesidad de terapia de sustitución renal continua y muerte debida a enfermedad renal) fue 0,64 [0,46; 0,88], atribuible principalmente a la recidiva de macroalbuminuria persistente.

Peso corporal

Después de un año de tratamiento, se alcanzó una pérdida de peso $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ en más sujetos tratados con 0,5 mg de semaglutida (46% y 13%) y 1 mg de semaglutida (52 – 62% y 21 – 24%) que con los comparadores activos sitagliptina (18% y 3%) y exenatida LP (17% y 4%).

En el ensayo de 40 semanas frente a dulaglutida se alcanzó una pérdida de peso de $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ en más pacientes con semaglutida 0,5 mg (44% y 14%) comparado con dulaglutida 0,75 mg (23% y 3%) y semaglutida 1 mg (más del 63% y 27%) comparado con dulaglutida 1,5 mg (30% y 8%).

Se observó una reducción significativa y sostenida del peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 con 0,5 mg y 1 mg de semaglutida frente a 0,5 mg y 1 mg de placebo, además del tratamiento estándar (-3,6 kg y -4,9 kg frente a -0,7 kg y -0,5 kg, respectivamente) en el ensayo SUSTAIN 6.

Presión arterial

Se observaron reducciones significativas de la presión arterial sistólica media cuando se utilizó 0,5 mg de semaglutida (3,5-5,1 mmHg) y 1 mg (5,4-7,3 mmHg) en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o insulina basal. En cuanto a la presión arterial diastólica, no se observaron diferencias significativas entre semaglutida y los comparadores. Las reducciones observadas en la presión arterial sistólica con semaglutida 2 mg y 1 mg en la semana 40 fueron 5,3 mmHg y 4,5 mmHg, respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ozempic en uno o más grupos de la población pediátrica en diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En comparación con el GLP-1 nativo, semaglutida tiene una semivida prolongada de aproximadamente 1 semana, por lo que es idónea para la administración subcutánea una vez a la semana. El mecanismo principal de prolongación (de la vida media) es la unión a albúmina, que propicia una disminución del aclaramiento renal y protege de la degradación metabólica. Asimismo, semaglutida es resistente frente a la degradación por la enzima dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP-4).

Absorción

La concentración máxima se alcanzó entre 1 y 3 días después de la dosis. El estado estacionario se alcanzó después de 4-5 semanas de la administración una vez a la semana. En pacientes con diabetes tipo 2, las concentraciones medias en estado estacionario tras la administración subcutánea de 0,5 mg y 1 mg de semaglutida fueron de aproximadamente 16 nmol/l y 30 nmol/l, respectivamente. En el ensayo donde se compararon 1 mg y 2 mg de semaglutida, las concentraciones medias en estado estacionario fueron 27 nmol/l y 54 nmol/l, respectivamente. Para las dosis de 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, la exposición a semaglutida aumentó de forma proporcional a la dosis. Asimismo, se logró una exposición similar con la administración de semaglutida subcutánea en el abdomen, el muslo y la parte superior de brazo. La biodisponibilidad absoluta de semaglutida subcutánea fue del 89%.

Distribución

El volumen medio de distribución de semaglutida tras su administración subcutánea en pacientes con diabetes tipo 2 fue de aproximadamente 12,5 l. Semaglutida se encontraba ampliamente unido a albúmina en plasma (>99%).

Biotransformación

Antes de la excreción, semaglutida se metaboliza en gran medida mediante proteólisis del esqueleto peptídico y beta-oxidación secuencial de la cadena lateral del ácido graso. Se cree que la enzima denominada endopeptidasa neutra (EPN) interviene en el metabolismo de semaglutida.

Eliminación

En un ensayo que empleó una única dosis subcutánea de semaglutida radiomarcada, se determinó que las principales vías de excreción de los productos relacionados con semaglutida eran la orina y las heces; aproximadamente 2/3 de estos productos se excretaron en orina y aproximadamente 1/3 en heces. Alrededor del 3% de la dosis se excretó en forma de semaglutida intacta en orina. En pacientes con diabetes tipo 2, el aclaramiento de semaglutida fue de 0,05 l/h aproximadamente. Con una semivida de eliminación aproximada de 1 semana, semaglutida permanecerá en la circulación durante un tiempo aproximado de 5 semanas después de la última dosis.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida según los resultados de los estudios de fase 3a realizados que incluyeron a pacientes de 20-86 años de edad.

Sexo, raza y etnia

El sexo, la raza (blanca, negra o afroamericana, asiática) y la etnia (hispana o latina, no hispana o latina) no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida.

Peso corporal

El peso corporal tiene efecto en la exposición de semaglutida. Cuanto mayor es el peso corporal, menor es la exposición; una diferencia del 20% en el peso corporal de los individuos se traducirá en una diferencia aproximada del 16% en la exposición. Las dosis de 0,5 mg y 1 mg de semaglutida proporcionan una exposición sistémica adecuada en el rango de peso corporal de 40-198 kg.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de semaglutida. Esto se constató comparando los efectos de una dosis única de 0,5 mg de semaglutida en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave o pacientes en diálisis) con sujetos con función renal normal. Los datos de los estudios de fase 3a realizados confirmaron esto mismo en sujetos con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal, aunque la experiencia en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal fue limitada.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo ningún efecto en la exposición de semaglutida. La farmacocinética de semaglutida se evaluó en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática (leve, moderada y grave) en comparación con sujetos con función hepática normal en un ensayo de dosis única de 0,5 mg de semaglutida.

Población pediátrica

Semaglutida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Immunogenicidad

El desarrollo de anticuerpos antisemaglutida cuando se trató con semaglutida 1 mg y 2,4 mg ocurrió con poca frecuencia (ver sección 4.8) y la respuesta no pareció afectar a la farmacocinética de semaglutida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los tumores no letales de células C de tiroides observados en roedores son un efecto de clase de los agonistas del receptor de GLP-1. Según los estudios de carcinogenicidad de 2 años realizados en ratas y ratones, semaglutida causó tumores de células C de tiroides a exposiciones clínicamente significativas. No se observó ningún otro tumor relacionado con el tratamiento. Los tumores de células C observados en roedores están provocados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor de GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos se considera baja, pero no se puede excluir completamente.

En estudios de fertilidad realizados en ratas, semaglutida no afectó a la conducta de apareamiento ni a la fertilidad de los machos. En las ratas hembra, se observó un aumento de la duración del ciclo estral y una ligera disminución de los cuerpos lúteos (ovulaciones) en dosis asociadas con pérdida de peso corporal materno.

En los estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas, semaglutida causó embriotoxicidad por debajo de exposiciones clínicamente significativas. Semaglutida provocó disminuciones pronunciadas del peso corporal materno y reducciones en términos de supervivencia y crecimiento embrionarios. En los fetos, se observaron importantes malformaciones esqueléticas y viscerales, con afectación de huesos largos, costillas, vértebras, cola, vasos sanguíneos y ventrículos cerebrales. Las evaluaciones mecanísticas realizadas indicaron que la embriotoxicidad estaba relacionada con una alteración del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de la rata, mediada por el receptor de GLP-1. Debido a las diferencias entre especies en términos de anatomía y función del saco vitelino y de la falta de expresión del receptor de GLP-1 en el saco vitelino de primates no humanos, se considera que es improbable que este mecanismo sea relevante en humanos. Sin embargo, no se puede excluir un efecto directo de semaglutida en el feto.

En los estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en conejos y monos *cynomolgus*, se observó un aumento del número de casos de interrupción de la gestación y un ligero aumento de la incidencia de anomalías fetales a exposiciones clínicamente significativas. Estos hallazgos coincidieron con una marcada pérdida de peso corporal materno de hasta el 16%. Se desconoce si estos efectos están relacionados con la reducción de la ingesta alimentaria materna como efecto directo del GLP-1.

El crecimiento y el desarrollo posnatales se evaluaron en monos *cynomolgus*. Las crías fueron ligeramente más pequeñas al nacer, pero se recuperaron durante el periodo de lactancia.

En ratas jóvenes, semaglutida causó un retraso de la madurez sexual tanto en machos como en hembras. No obstante, estos retrasos no afectaron en modo alguno a la fertilidad ni a la capacidad reproductora de ninguno de los dos sexos, ni a la capacidad de las hembras para mantener la gestación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico dihidrato
Propilenglicol

Fenol
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Antes del primer uso

Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg y 1 mg
3 años.

Ozempic 2 mg
2 años.

Tras la primera apertura

Periodo de validez en uso: 6 semanas.

Conservar por debajo de 30°C o en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar Ozempic y no utilizar Ozempic si se ha congelado. Cuando no se utilice, conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Retirar siempre la aguja después de cada inyección, y guardar la pluma sin la aguja puesta. De esta forma se puede evitar que las agujas se atasquen, la contaminación, las infecciones, la pérdida de solución y las dosificaciones inexactas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes del primer uso: conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Mantener alejado de las paredes o del componente de enfriamiento de la nevera.
No congelar Ozempic y no utilizar Ozempic si se ha congelado.

Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartucho de vidrio de 1,5 ml o 3 ml (vidrio tipo I) cerrado en un extremo con un émbolo de goma (clorobutilo) y en el otro extremo, con un capuchón de aluminio con una hoja de caucho laminado (bromobutilo/poliisopreno) en su interior. El cartucho está incluido en una pluma precargada desechable de polipropileno, polioximetileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Tamaños de envase

Ozempic 0,25 mg solución inyectable
Cada pluma precargada contiene 1,5 ml de solución, pudiendo administrar 4 dosis de 0,25 mg.
1 pluma precargada y 4 agujas desechables NovoFine Plus.

Ozempic 0,5 mg solución inyectable
Cada pluma precargada contiene 1,5 ml de solución, pudiendo administrar 4 dosis de 0,5 mg.

1 pluma precargada y 4 agujas desechables NovoFine Plus.
3 plumas precargadas y 12 agujas desechables NovoFine Plus.

Ozempic 1 mg solución inyectable

Cada pluma precargada contiene 3 ml de solución, pudiendo administrar 4 dosis de 1 mg.
1 pluma precargada y 4 agujas desechables NovoFine Plus.
3 plumas precargadas y 12 agujas desechables NovoFine Plus.

Ozempic 2 mg solución inyectable

Cada pluma precargada contiene 3 ml de solución, pudiendo administrar 4 dosis de 2 mg.
1 pluma precargada y 4 agujas desechables NovoFine Plus.
3 plumas precargadas y 12 agujas desechables NovoFine Plus.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe indicar al paciente que deseche la aguja después de cada inyección y que conserve la pluma sin la aguja puesta. De esta forma se puede evitar que las agujas se atasquen, la contaminación, las infecciones, la pérdida de solución y las dosificaciones inexactas. La eliminación de las agujas y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ellas se realizará de acuerdo con la normativa local.

La pluma está destinada para ser utilizada por una sola persona.

Ozempic no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro o casi incoloro.

Ozempic no se debe utilizar si se ha congelado.

Ozempic se puede administrar con agujas de una longitud de hasta 8 mm. La pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine o NovoTwist. El envase incluye agujas NovoFine Plus.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 08/febrero/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Presentaciones, precio y condiciones de prescripción y financiación: Ozempic 0,25 mg solución inyectable, envase con 1 pluma precargada y 4 agujas desechables NovoFine Plus. Ozempic 0,5 mg solución inyectable, envase con 1 pluma precargada y 4 agujas desechables NovoFine Plus. Ozempic 1 mg solución inyectable, envase con 1 pluma precargada y 4 agujas desechables NovoFine Plus. PVPIVA: 132,50 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Cupón precinto con visado de inspección y aportación reducida. La indicación de Ozempic en monoterapia no está financiada por el Sistema Nacional de Salud. Ozempic 2 mg solución inyectable no se encuentra comercializado actualmente.